

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-203871

(P2004-203871A)

(43) 公開日 平成16年7月22日(2004.7.22)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C 07 D 213/81  
 A 61 K 31/4375  
 A 61 K 31/4418  
 A 61 K 31/4439  
 A 61 K 31/444

F I

C 07 D 213/81  
 A 61 K 31/4375  
 A 61 K 31/4418  
 A 61 K 31/4439  
 A 61 K 31/444

テーマコード(参考)

4 C 055  
 4 C 063  
 4 C 065  
 4 C 086

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-414006 (P2003-414006)	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成15年12月12日 (2003.12.12)	(74) 代理人	100089200 弁理士 長井 省三
(31) 優先権主張番号	特願2002-361550 (P2002-361550)	(74) 代理人	100098501 弁理士 森田 拓
(32) 優先日	平成14年12月13日 (2002.12.13)	(74) 代理人	100109357 弁理士 矢野 恵美子
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	岩田 正洋 茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製 薬株式会社内
		(72) 発明者	河野 則征 茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製 薬株式会社内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

## (57) 【要約】

【課題】 4型ホスホジエステラーゼが関与する呼吸器疾患、殊に気管支 痒や慢性閉塞性肺疾患等の予防・治療に有用な医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 6位にアルコキシ基等で置換されていてもよいフェニル基を、2位にN-置換カルバモイル基又は窒素原子で結合する含窒素ヘテロ環-カルボニル基をそれぞれ有するピリジン誘導体又はその塩が、強力且つ選択的な4型ホスホジエステラーゼ阻害活性を有することを知見し、医薬上有用であることを見出した。

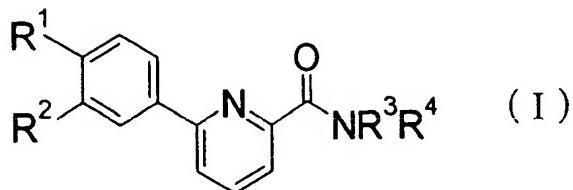
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

一般式(I)で示されるピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

## 【化1】



10

(式中の記号は以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>: 同一又は互いに異なって、H、ハロケン、低級アルキル、0低級アルキル、0(ハロケンで置換された低級アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH低級アルキル、N(低級アルキル)<sub>2</sub>、NHC0低級アルキル、0低級アルキレンNH低級アルキル、0低級アルキレンN(低級アルキル)<sub>2</sub>、0低級アルキレンCO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、0低級アルキレン炭化水素環又は0低級アルキレンヘテロ環、或いはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一体となって0低級アルキレン0、

R<sup>0</sup>: H、低級アルキル又はCH<sub>2</sub>(置換されてもよいフェニル)、

R<sup>3</sup>: 低級アルケニル、低級アルキニル、置換されてもよい炭化水素環、置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン置換されてもよい炭化水素環、低級アルキレン置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレンR<sup>51</sup>、低級アルキレンCO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、低級アルキレンN(R<sup>0</sup>)低級アルキル、C(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>)R<sup>55</sup>、低級アルキレンC(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>)R<sup>55</sup>又は0R<sup>0</sup>、

R<sup>4</sup>: H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換されてもよい炭化水素環、置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン置換されてもよい炭化水素環、低級アルキレン置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレンR<sup>51</sup>、低級アルキレンCO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、低級アルキレンN(R<sup>0</sup>)低級アルキル、C(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>)R<sup>55</sup>又は低級アルキレンC(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>)R<sup>55</sup>、

R<sup>51</sup>: CO低級アルキル、CO(置換されてもよい炭化水素環)、CO(置換されてもよいヘテロ環)、CO低級アルキレン(置換されてもよい炭化水素環)、CO低級アルキレン(置換されてもよいヘテロ環)、CN、OH、0低級アルキル、0(置換されてもよい炭化水素環)、0(置換されてもよいヘテロ環)、0低級アルキレン(置換されてもよい炭化水素環)、0低級アルキレン(置換されてもよいヘテロ環)、S低級アルキル、S(置換されてもよい炭化水素環)、S低級アルキレン(置換されてもよい炭化水素環)、S低級アルキレン(置換されてもよいヘテロ環)、NH(R<sup>0</sup>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、N(R<sup>0</sup>)(置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)(置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)低級アルキレン(置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)低級アルキレン(置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO低級アルキル、N(R<sup>0</sup>)CO(置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO(置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO低級アルキレン(置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO低級アルキレン(置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO0低級アルキル、N(R<sup>0</sup>)CO0低級アルキレン(置換されてもよい炭化水素環)又はN(R<sup>0</sup>)CO0低級アルキレン(置換されてもよいヘテロ環)、

R<sup>53</sup>、R<sup>54</sup>及びR<sup>55</sup>: 同一又は互いに異なって、H、低級アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、CON(R<sup>0</sup>)(R<sup>56</sup>)、R<sup>51</sup>、又はR<sup>56</sup>、

R<sup>56</sup>: 置換されてもよい炭化水素環、置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン置換されてもよい炭化水素環、低級アルキレン置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレンR<sup>51</sup>又は低級アルキレンCO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、

或いは、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>において、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合するNと一体となって、置換されてもよい含

30

40

40

50

窒素ヘテロ環。

但し、以下の化合物を除く：

(1)  $R^4$ が $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレンフェニル、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、又はオキサゾリルのとき、 $R^3$ が $C_{1-6}$ アルキル、( $C_{1-4}$ アルキル又は八ロケンで置換されているてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレンフェニル、 $C_{2-5}$ アルキレン $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、或いは $C_{2-5}$ アルキレン $N(C_2H_5)(C_3H_7)$ である化合物 ( $R^{00}$ は、同一又は互いに異なってH又は $C_{1-4}$ アルキル。)

(2)  $R^4$ がHのとき、 $R^3$ がOH、 $C_{1-6}$ アルキル、( $C_{1-4}$ アルキル又は八ロケンで置換されているてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレンフェニル、 $C_{2-5}$ アルキレン $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、 $C_{2-5}$ アルキレン $N(C_2H_5)(C_3H_7)$ 、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、オキサゾリル或いはテトラゾリルである化合物、及び、

(3)  $NR^3R^4$ において、 $R^3$ と $R^4$ が結合するNと一緒にあって形成する含窒素ヘテロ環が、(i) 1乃至2個の $C_{1-4}$ アルキル、 $CO_2R^{00}$ 、 $CONH_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、オキソ、OH、 $NH_2$ 又は $N(CH_3)_2$ で置換されているてもよく、不飽和化されているてもよい、1ピロリジル又は1ピペリジル：(ii) 不飽和化されているてもよい、4モルホリニル又はチオモルホリン4イル：(iii) 4位がメチル、アセチル又はベンジルで置換されているてもよく、不飽和化されているてもよい、1ピペラジル：又は、(iv) Fで置換されているてもよいキノリン環、である化合物。)

【請求項2】

4型ホスホジエステラーゼ阻害剤である請求項1記載の医薬組成物。

20

【請求項3】

呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

気管支息の予防又は治療剤である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予防又は治療剤である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項6】

ピリジン誘導体が、4(4{4[6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ピペラジン1イル}フェニル)モルホリンである請求項1記載の医薬組成物。

30

【請求項7】

固体製剤である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

4(4{4[6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ピペラジン1イル}フェニル)モルホリンの結晶。

【請求項9】

粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 10.82、12.86、16.96、19.90、21.76及び22.88のピークを有する請求項8記載の結晶。

【請求項10】

粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 11.66、14.92、16.92、19.44、20.10、21.06及び21.90のピークを有する請求項8記載の結晶。

40

【請求項11】

DSC分析で140~143°Cに熱吸収ピーク(補外開始温度(オンセット))を有する請求項8記載の結晶。

【請求項12】

DSC分析で128~131°Cに熱吸収ピーク(補外開始温度(オンセット))を有する請求項8記載の結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フェニルピリジン誘導体を有効成分とする医薬、特に4型ホスホジエステラ

50

-セ (PDE4) 阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

これまで気道の可逆的閉塞とされてきた 息は、現在では、多くの炎症細胞が関与する慢性気道炎症に基づく気道過敏・気道閉塞を特徴とする疾患としてとらえられるようなった。その患者数はこれまで増加の一途をたどっており、今後もさらに増えることが予想される。

息の治療には現在、抗炎症薬として吸入ステロイド薬が、また気管支拡張薬としてブロカテロール等の $\beta$ 刺激薬及びアミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体が主に使用されている。  
10

吸入ステロイド薬は、広範な抗炎症作用を有し、息治療薬としての有用性は高いが、適切な吸入方法の指導が必要であることやステロイド抵抗性の息患者の存在などが指摘されている(ASTHMA 13 1. 69 73 (2000)、内科 81. 485 490 (1998))。

気管支拡張薬は、気道平滑筋において細胞内アデノシン3'・5'サイクリックリーン酸(cAMP)の产生酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化し、あるいはcAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼ(PDE)を阻害することにより細胞内のcAMP濃度を上昇させ、気道平滑筋の収縮を緩解するものである(内科 69. 207 214 (1992))。細胞内cAMP濃度の上昇は、気道平滑筋では収縮の抑制を引き起こすことが知られており(Clin. Exp. Aller gy. 22. 337 344 (1992)、Drugs of the Future. 17. 799 807 (1992))、息症状の改善に有效である。  
20

しかしながら、キサンチン誘導体は血圧降下や強心作用等の全身性副作用を発現すること(J. Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Res.. 10. 551 564 (1985)、J. Pharmacol. Exp. Ther.. 257. 741 747 (1991))、また、 $\beta$ 刺激薬は脱感作を生じやすく、使用量が増加すると手指振戦、動 等の副作用を生ずることが知られている。

【0003】

一方、慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、異常な炎症性反応と関連する可逆的ではない気流制限を特徴とする呼吸器疾患であり、現在、世界の死亡原因の第4位であるとされている(Executive summary. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2000))。COPDに対する薬物療法としては、現在、息と同様、 $\beta$ 刺激薬や抗コリン薬、アミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体といった気管支拡張薬が一般的に使用されている。また、COPDにおいても気道における慢性炎症の存在が閉塞性障害に大きく関与していることが注目されていることから吸入ステロイド薬も使用されるが、吸入ステロイドによる継続的治療はCOPD患者のFEV1(forced expiratory volume in one second)の長期低下を改善しないことが報告されており(N. Engl. J. Med. 340. 1948 53 (1999)、Lancet 353. 1819 23 (1999)、BMJ 320. 1297 303 (2000)、N. Engl. J. Med. 343. 19 02 9 (2000))、COPDの病態を改善しうる抗炎症薬が切望されている。  
30

【0004】

PDEは少なくともPDE1~7の7ファミリーに分類され、それぞれ分布又は機能に違いがあることが解明されてきた(Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 63. 1 38 (1999))。特にPDE4は、ヌクレオチドの中でもアデノシン3'・5'サイクリックリーン酸(cGMP)に作用することなく、cAMPを特異的に分解するものであり、気道平滑筋及び浸潤細胞の両者での存在が認められている。

PDE4阻害剤は、モルモットにおける抗原及び血小板活性化因子による好酸球浸潤に対し、抑制作用を示し(Eur. J. Pharmacol.. 255. 253 256 (1994))、好酸球からの障害性蛋白(MBP、ECP)の遊離を抑制する(Br. J. Pharmacol.. 115. 39 47 (1995))ことが報告されている。さらに収縮物質(ヒスタミン、メサコリン、LTD<sub>4</sub>)による気道平滑筋の収縮に対し抑制作用を示すこと(Br. J. Pharmacol.. 113. 1423 1431 (1994))、息に深く関与すると言われているサイトカインであるIL 4の産生を阻害すること(J. Invest. Dermatol.. 100. 681 684 (1993))、気道における血管透過性の 進に対して抑制作用を発現すること(Fundam. Clin. Pharmacol.. 6. 247 249 (1992))、気道過敏症に対して  
40  
50

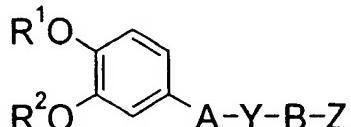
抑制作用を示すこと (Eur. J. Pharmacol., 275, 75-82 (1995)) が報告されている。よって、PDE4阻害剤は 息治療剤として期待されている。

さらにPDE4阻害薬は、COPDにおける気道炎症に関与しているとされる好中球に対し浸潤抑制作用を有すること(Pulm. Pharmacol. Ther. 2001 Mar; 14(2): 157-164)が報告され、また、臨床試験においてもPDE4阻害薬は、COPD患者の呼吸機能を改善しうることが示され(Clin. Exp. Allergy. 1999 Jun; 29 Suppl 2: 99-109)、COPD治療薬としても期待されている。

[0005]

特許文献1には、PDE4阻害活性を有する化合物として下記化合物が開示されている。

【化 2】



10

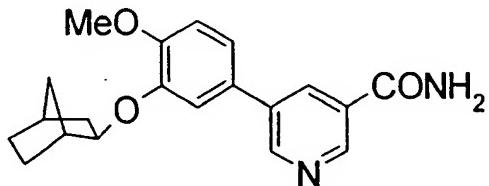
[式中、A、Y及びBは結合等を、ZはR<sup>3</sup>で置換されてもよいピリシン環等を、R<sup>3</sup>はCONR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>等を意味し、R<sup>4</sup>はH、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルキルもしくは八ロケンで置換されてもよいフェニル、CH(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>3</sub>~7シクロアルキル、C<sub>1</sub>~4アルキレンフェニル又はC<sub>2</sub>~5アルキレンジアルキルアミノ(当該ジアルキルアミノ部は炭素数が全部で5個以下)、R<sup>5</sup>はH、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>3</sub>~7シクロアルキル、C<sub>1</sub>~4アルキレンフェニル、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル又はオキサゾリル、或いはR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は結合する窒素原子とともに(1)1乃至2個のC<sub>1</sub>~4アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、オキソ、OH、NH<sub>2</sub>及びN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>から選択される基で置換されてもよい、飽和又は不飽和5~6員ヘテロ環、(2)環原子として更に、O、S、N(H)、N(CH<sub>3</sub>)、N(COCH<sub>3</sub>)又はN(CH<sub>2</sub>Ph)から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和6員ヘテロ環、あるいは(3)フッ素で置換されてもよいキノリン環を示す。]

20

しかしながら、当該公報の広範なクレームにはフェニルピリジンカルボキサミド誘導体を含むものの、具体的に記載のある化合物は、下記の5 フェニルピリジン 3 カルボキサミドのみである。

[ 化 3 ]

30

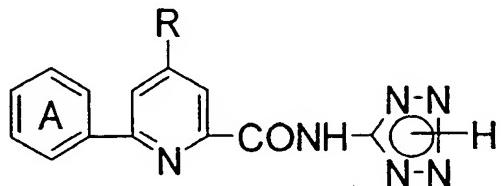


【0006】

6 フェニルヒリシン 2 カルボキサミド誘導体として、特許文献 2 には、下記化合物が抗アレルギー作用を有することが開示されている。

【化 4】

40



(式中、Rは水素、ハロゲン、低級アルコキシ等を、Aはフェニル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ及びOHから選択される置換基を1～3有するフェニル基を示す。)

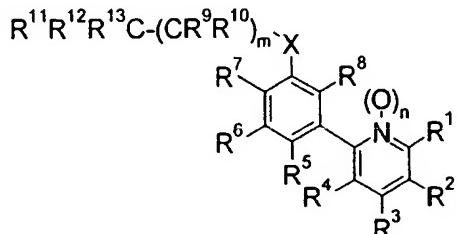
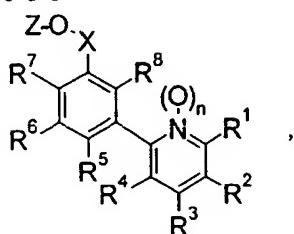
しかしながら、当該化合物のPDE4阻害活性に関する記載は無い。

50

## 【0007】

また、特許文献3及び特許文献4に、除草作用及び植物の乾燥作用を有する下記フェニルピリシンカルボキサミド誘導体が開示されているが、PDE4阻害作用に関しては開示も示唆もない。

## 【化5】



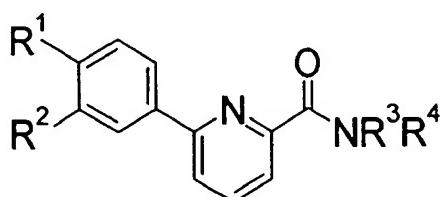
10

(式中、R<sup>1</sup>はCONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-アルキル)<sub>2</sub>等を示す。他は当該公報参照。)

## 【0008】

PDE4阻害活性を有するフェニルピリシンカルボキサミド誘導体として、特許文献5に下記化合物

## 【化6】

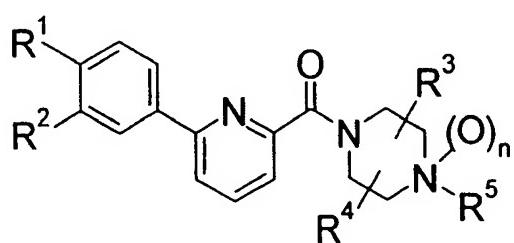


20

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はH、ハロケン、低級アルキル、0低級アルキル等、R<sup>3</sup>は低級アルケニル等、R<sup>4</sup>はH、低級アルキル等、或いはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>において、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合するNと一緒にあって、置換されてもよい含窒素ヘテロ環を示す。詳細は当該公報参照。)が、特許文献6に下記化合物

30

## 【化7】



40

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はH、ハロケン、低級アルキル、0低級アルキル等、R<sup>5</sup>はH、低級アルキル等を示す。詳細は当該公報参照。)が、それぞれ開示されているものの、特許文献5及び6はいずれも本願優先日後に公開された文献である。

## 【0009】

【特許文献1】国際公開第94/12461号パンフレット

【特許文献2】特開昭56-7782号公報

【特許文献3】国際公開第96/21645号パンフレット

【特許文献4】国際公開第96/21646号パンフレット

【特許文献5】特開2003-64057号公報

【特許文献6】国際公開第02/102778号パンフレット

【発明の開示】

50

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

本発明者等は、経口投与可能で、PDE4を良好かつ選択性的に阻害し、副作用の少ない気管支 息、COPD等の呼吸器疾患の予防・治療に有用な医薬組成物を提供すること、さらにはこれらを含有する医薬を提供することを目的として研究を行った。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

本発明者等は、PDE4に対して阻害活性を有する化合物につき鋭意検討した。その結果、6位にフェニル基を有する新規なピリジン 2 カルボキサミド誘導体が強力かつ選択性的なPDE4阻害作用を有することを知見し、本発明を完成した。

10

## 【発明の効果】

## 【0012】

後記式(I)で示される6位にフェニル基を有する新規なピリジン 2 カルボキサミド誘導体はPDE4の阻害活性に優れていますから、当該化合物を含有する医薬組成物は、PDE4が関与する呼吸器疾患(例えば気管支 息(アトピー性 息を含む)、COPD、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)等)の予防・治療剤として有用である。特に気管支 息及びCOPDの予防・治療薬として期待できる。また、当該医薬組成物は、PDE4の関与が知られているその他の疾患、例えばサイトカイン(IL 1、IL 4、IL 6及びTNF(腫 壊死因子))等の関与する疾患(例えば、関節リウマチ、潰 性大腸炎、クロhn病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染(細菌及びウイルス)、循環不全(心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中)等)等の予防・治療薬としても有用である。

20

更に、本発明の4[4[6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル]フェニルモルホリンの結晶、特に $\alpha$ 型及び $\beta$ 型結晶は安定性に優れ、本発明の医薬組成物の製造原体として有用である。中でも $\beta$ 型結晶は工業的生産における大量合成に適している。

30

## 【発明を実施するための最良の形態】

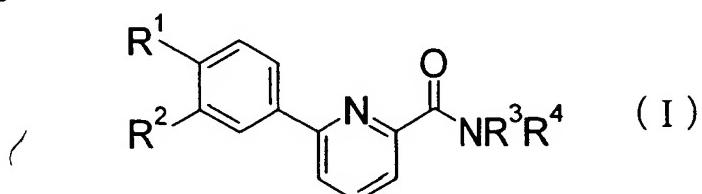
## 【0013】

即ち、本発明は、下記一般式(I)で示される新規なピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される粗体とかなりなる医薬組成物、特に気管支 息やCOPD等の予防・治療薬として有効な医薬組成物に関する。

40

## 【0014】

## 【化8】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹及びR²：同一又は互いに異なって、H、八重ケン、低級アルキル、0 低級アルキル、0 (八重ケンで置換された低級アルキル)、NH₂、NH 低級アルキル、N(低級アルキル)₂、NHC 0 低級アルキル、0 低級アルキレン NH 低級アルキル、0 低級アルキレン N(低級アルキル)₂、0 低級アルキレン CO₂R⁰、0 低級アルキレン 炭化水素環又は0 低級アルキレン ヘテロ環、或いはR¹及びR²が一体となって0 低級アルキレン 0 、

R⁰：H、低級アルキル又はCH₂(置換されていてもよいフェニル)、

R³：低級アルケニル、低級アルキニル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン R⁵¹、低級アルキレン CO₂R⁰、低級

50

アルキレン  $N(R^0)$  低級アルキル、 $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$ 、低級アルキレン  $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$  又は  $O R^0$ 、

$R^4$  : H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換されてもよい炭化水素環、置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン  $R^{51}$ 、低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、低級アルキレン  $N(R^0)$  低級アルキル、 $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$  又は低級アルキレン  $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$ 、

$R^{51}$  : CO 低級アルキル、CO (置換されてもよい炭化水素環)、CO (置換されてもよいヘテロ環)、CO 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、CO 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、CN、OH、O 低級アルキル、O (置換されてもよい炭化水素環)、O (置換されてもよいヘテロ環)、O 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、O 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、S 低級アルキル、S (置換されてもよい炭化水素環)、S (置換されてもよいヘテロ環)、S 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、S 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、 $NH(R^0)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $N(R^0)$  (置換されてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)$  (置換されてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)$  低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)$  低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)CO$  低級アルキル、 $N(R^0)CO$  (置換されてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)CO$  (置換されてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)CO$  低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)CO$  低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)CO$  O 低級アルキル、 $N(R^0)CO$  O 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)又は  $N(R^0)CO$  O 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、

$R^{53}$ 、 $R^{54}$  及び  $R^{55}$  : 同一又は互いに異なって、H、低級アルキル、 $CO_2R^0$ 、 $CON(R^0)(R^{56})$ 、 $R^{51}$ 、又は  $R^{56}$ 、

$R^{56}$  : 置換されてもよい炭化水素環、置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン  $R^{51}$  又は低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、

或いは、 $NR^3R^4$  において、 $R^3$  と  $R^4$  が結合する N と一体となって、置換されてもよい含窒素ヘテロ環。

但し、以下の化合物を除く：

(1)  $R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン フェニル、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、又はオキサゾリルのとき、 $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルキル、( $C_{1-4}$  アルキル又は八ロケンで置換されてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン フェニル、 $C_{2-5}$  アルキレン  $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、或いは  $C_{2-5}$  アルキレン  $N(C_2H_5)(C_3H_7)$  である化合物 ( $R^{00}$  は、同一又は互いに異なって H 又は  $C_{1-4}$  アルキル。)

(2)  $R^4$  が H のとき、 $R^3$  が OH、 $C_{1-6}$  アルキル、( $C_{1-4}$  アルキル又は八ロケンで置換されてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン フェニル、 $C_{2-5}$  アルキレン  $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、 $C_{2-5}$  アルキレン  $N(C_2H_5)(C_3H_7)$ 、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、オキサゾリル或いはテトラゾリルである化合物、及び、

(3)  $NR^3R^4$  において、 $R^3$  と  $R^4$  が結合する N と一体となって形成する含窒素ヘテロ環が、(i) 1 乃至 2 個の  $C_{1-4}$  アルキル、 $CO_2R^{00}$ 、 $CONH_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、オキソ、OH、NH<sub>2</sub> 又は  $N(CH_3)_2$  で置換されてもよく、不飽和化されてもよい、1 ピロリジル又は 1 ピペリジル；(ii) 不飽和化されてもよい、4 モルホリニル又はチオモルホリン 4 イル；(iii) 4 位がメチル、アセチル又はベンジルで置換されても良く、不飽和化されてもよい、1 ピペラジル；又は、(iv) F で置換されてもよいキノリン環、である化合物。以下同様。)

上記一般式(I)で示される化合物において、特に 4-(4-[6(3,4-ジメトキシフェニル)ピリシン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル)フェニル)モルホリン(以下、「化合物 A」と表記する場合がある)が好ましく、更に、化合物 A には 2 種の結晶多形が存在し、意

10

20

30

40

50

外にもいすれの結晶も本発明医薬組成物の製造原体として好適であることを見出した。本発明はこれらの結晶をも包含する。

#### 【0015】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルキレン」、「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニル」及び「アルキニレン」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」は、好ましくは炭素数1～6個のアルキル基であり、より好ましくは炭素数1～4個のアルキル基、更に好ましくはメチル及びエチルである。「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基を意味し、好ましくは炭素数1～4個のアルキレンであり、より好ましくはメチレン、エチレン及びプロピレンである。「低級アルケニル」は、炭素数2以上の「低級アルキル」の任意の位置に、1個以上の二重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルケニルである。「低級アルケニレン」は、炭素数2以上の「低級アルキレン」の任意の位置に、1個以上の二重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルケニレンである。「低級アルキニル」は、炭素数2以上の「低級アルキル」の任意の位置に、1個以上の三重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルキニルである。「低級アルキニレン」は、炭素数2以上の「低級アルキレン」の任意の位置に、1個以上の三重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルキニレンである。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示す。「ハロゲンで置換された低級アルキル」とは、好ましくは、1個以上のハロゲンで置換された炭素数1～6個のアルキルを意味し、より好ましくは1個以上のFで置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、更に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

#### 【0016】

「炭化水素環」は、炭素数3から14個の単環～三環式の炭化水素環基を意味し、シクロアルキル、シクロアルケニル及び芳香族炭化水素、並びに、架橋されたシクロアルキル及びスピロ環を含む。またそれらが互いに縮合し、インダニルやテトラヒドロナフチル等を形成してもよい。

「シクロアルキル」は、好ましくは炭素数3～8個のシクロアルキルであり、より好ましくはシクロプロピル、シクロヘキサメチル及びシクロヘキシルである。「シクロアルケニル」は、好ましくは炭素数5～8個のシクロアルケニルであり、より好ましくはシクロヘキセニルである。「芳香族炭化水素」は、炭素数6～14個の芳香族炭化水素基を意味し、好ましくはフェニル及びナフチルであり、より好ましくはフェニルである。「架橋されたシクロアルキル」としては、好ましくはノルホルニル及びアダマンチルである。

#### 【0017】

「ヘテロ環」は、環原子として0、8及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する飽和又は不飽和の単環3～8員、好ましくは5～7員ヘテロ環であり、当該ヘテロ環同士、又はシクロアルキル環やベンゼン環と縮環し二から三環式ヘテロ環を形成してもよい。環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。当該ヘテロ環は飽和ヘテロ環、芳香族ヘテロ環及びその部分的に飽和されたヘテロ環を含み、飽和ヘテロ環及び部分的に飽和されたヘテロ環においては任意の炭素原子がオキソ基で置換されてもよい。また、当該ヘテロ環は、架橋されてもよく、スピロ環を形成してもよい（オキソ基より誘導される1,3ジオキサン環等のアセタール体を含む）。該ヘテロ環は好ましくは5乃至7員飽和又は不飽和单環ヘテロ環基であり、より好ましくは、ピロリジン、ピリジン、ピベリジン、モルホリン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、テトラゾール、ピラジン及びピペラジンである。「含窒素ヘテロ環」とは、上記「ヘテロ環」において、環原子として1個以上のN原子を有するヘテロ環基を示し、好ましくは5乃至7員飽和单環ヘテロ環基であり、より好ましくはピロリジン、ピリジン、モルホリン及びピペラジン、更に好ましくはピペラジンである。

#### 【0018】

「置換されてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5

10

20

30

40

50

個有していること」を示す。

「置換されてもよい含窒素ヘテロ環」における置換基は、好ましくは、低級アルキル、八口ケン、OH、NH<sub>2</sub>、N(R<sup>0</sup>) 低級アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、CONH<sub>2</sub>、CON(R<sup>0</sup>) 低級アルキル、置換されてもよい炭化水素環、置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されてもよいヘテロ環、低級アルケニレン 置換されてもよい炭化水素環、低級アルケニレン 置換されてもよいヘテロ環、低級アルキレン R<sup>51</sup>、低級アルキレン CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、CO 低級アルキル、CO (置換されてもよい炭化水素環)、CO (置換されてもよいヘテロ環)、CO 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、CO 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、CN、O 低級アルキル、O (置換されてもよい炭化水素環)、O (置換されてもよいヘテロ環)、O 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、O 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、S 低級アルキル、S (置換されてもよい炭化水素環)、S 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、S 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>) (置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>) 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>) 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO 低級アルキル、N(R<sup>0</sup>)CO (置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO (置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO O 低級アルキル、N(R<sup>0</sup>)CO O 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO O 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、CO O 低級アルキレン (置換されてもよい炭化水素環)、CO O 低級アルキレン (置換されてもよいヘテロ環)、CON(R<sup>0</sup>)(R<sup>56</sup>)、C(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>) R<sup>55</sup> 又は低級アルキレン C(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>) R<sup>55</sup>、である。  
10

### 【0019】

「置換されてもよい炭化水素環」又は「置換されてもよいヘテロ環」における置換基は、好ましくは、下記G群に示す基である。

G群：(i) XC<sub>1-6</sub>アルキレン A、(ii) C<sub>1-6</sub>アルキレン A又は(iii) Bで示される基。

ここで、

XはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>NH、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、NHSO<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、O CO、CONH、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)、NHCO、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)CO又はNHCONH。  
30

AはCN、OH、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、NO<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、八口ケンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、NH C<sub>1-6</sub>アルキレン O C<sub>1-6</sub>アルキル、N(C<sub>1-6</sub>アルキル) C<sub>1-6</sub>アルキレン O C<sub>1-6</sub>アルキル、N(C<sub>1-6</sub>アルキレン O C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、炭化水素環、ヘテロ環、XC<sub>1-6</sub>アルキル、X八口ケンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、X炭化水素環、Xヘテロ環、XC<sub>1-6</sub>アルキレン CN、XC<sub>1-6</sub>アルキレン OH、XC<sub>1-6</sub>アルキレン CO<sub>2</sub>H、XC<sub>1-6</sub>アルキレン CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、XC<sub>1-6</sub>アルキレン NO<sub>2</sub>、XC<sub>1-6</sub>アルキレン SO<sub>3</sub>H、XC<sub>1-6</sub>アルキレン NH<sub>2</sub>、XC<sub>1-6</sub>アルキレン CONH<sub>2</sub>、XC<sub>1-6</sub>アルキレン SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、X C<sub>1-6</sub>アルキレン 炭化水素環又はXC<sub>1-6</sub>アルキレン ヘテロ環。  
40

BはC<sub>1-6</sub>アルキル、八口ケン、八口ケンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、又はAに記載の基であり、

上記A及びBにおける炭化水素環及びヘテロ環は、C<sub>1-6</sub>アルキル、八口ケン、八口ケンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、CN、OH、O C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、NH C<sub>1-6</sub>アルキル、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S C<sub>1-6</sub>アルキル、SO C<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH C<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CONH<sub>2</sub>、CO NH C<sub>1-6</sub>アルキル、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>及びNHCO C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される置換基を1から5個有してもよい。

### 【0020】

「置換されてもよいフェニル」における置換基は、好ましくは、上記G群に示す基

であり、更に好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル、0  $C_{1-6}$ アルキル又は八口ケンである。

### 【0021】

本発明の一般式(I)における好ましい化合物は以下の化合物又はその製薬学的に許容される塩である：

$R^1$ が0  $C_{1-6}$ アルキル、より好ましくは0  $C_{1-4}$ アルキル、更に好ましくは0メチルである化合物。 $R^2$ が八口ケン、0  $C_{1-6}$ アルキル又は0  $C_{1-6}$ アルキレン 炭化水素環、より好ましくは八口ケン、0  $C_{1-4}$ アルキル又は0  $CH_2C_{3-8}$ シクロアルキル、更に好ましくは0メチルである化合物。 $NR^3R^4$ が、 $NH.CH(R^3)R^5$ 又はN(炭化水素環)( $C_{1-6}$ アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環)の化合物であり、ここに、 $R^5$ としては炭化水素環、特にフェニルが好ましく、 $R^5$ としては置換されていてもよいヘテロ環、特に置換されていてもよいヒリジル基が好ましい。別の好ましい $NR^3R^4$ の態様としてはビペラジン1イルで、当該ビペラジン1イルの4位が、置換されていてもよい炭化水素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換された化合物であり、より好ましくは当該ビペラジン1イルの4位が、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいヒリジルで置換された化合物であり、ここに当該フェニル及びヒリジルは、前記G群から選択される基を好ましくは1又は2個、より好ましくは1個有する。

10

### 【0022】

本発明の一般式(I)における特に好ましい化合物は以下の化合物又はその製薬学的に許容される塩である：

1 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル] 4 (4メトキシフェニル)ビペラジン、N [(1ペンジルビペリジン 4イル)(フェニル)メチル] 6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボキサミド、6 (3.4ジメトキシフェニル) N [フェニル(ヒリジン 4イル)メチル]ヒリジン 2 カルボキサミド、N (1ペンジル 4フェニル 4ビペリジル) 6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボキサミド、6 (3.4ジメトキシフェニル) N (2モルホリノ 1フェノキシメチルエチル)ヒリジン 2 カルボキサミド、6 (3.4ジメトキシフェニル) N (2モルホリノエチル) N (1.2.3.4テトラヒドロ 1ナフチル)ヒリジン 2 カルボキサミド、trans 6 (3.4ジメトキシフェニル) N (2メトキシエチル) N (2メチルスルファニルシクロベンチル)ヒリジン 2 カルボキサミド、1 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル] N.N.ジエチルデカヒドロキノリン 2 カルボキサミド、1 (4 {4 [6 (3シクロアロビルメトキシ 4メトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}フェニル)エタノン、4 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}アセトアニリド、3ジエチルアミノ 4 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}アロバンアニリド、4 (4 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}フェニル)モルホリン、1 [2 (4 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}フェノキシ)エチル]ビペリジン 4オール、4 {2 [(6 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}フェニル)モルホリン、1 [2 (4 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}フェノキシ)エチル]ビペラジン 4オール、4 {2 [(6 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}フェニル)モルホリン、trans 5 (4 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]2.5ジメチルビペラジン 1イル}フェニル)ベンタン酸及び1 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]4 {4 [(1オキシド 4ヒリジル)メトキシ]フェニル}ビペラジン。特に、4 (4 {4 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ヒリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1イル}フェニル)モルホリンが好ましい。

20

### 【0028】

本発明の有効成分である化合物(I)は置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれららの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。

30

また、化合物(I)は不育炭素原子を有する場合があり、これに基づく(R)体、(S)体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれららの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

更に、化合物(I)には、薬理学的に許容されるアロドラッグも含まれる。薬理学的に

40

50

許容されるアロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明のNH<sub>2</sub>、OH、CO<sub>2</sub>H等に変換できる基を有する化合物である。アロドラッグを形成する基としては、Pr 09. Med.. 5. 2157 2161 (1985) や「医薬品の開発」(川書店、1990年) 第7巻 分子設計 163-198に記載の基が挙げられる。

[ 0 0 2 4 ]

化合物(I)は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、キ酸、酢酸、アロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、化合物(I)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質を含む医薬組成物をも包含する。

[ 0 0 2 5 ]

### (製造法)

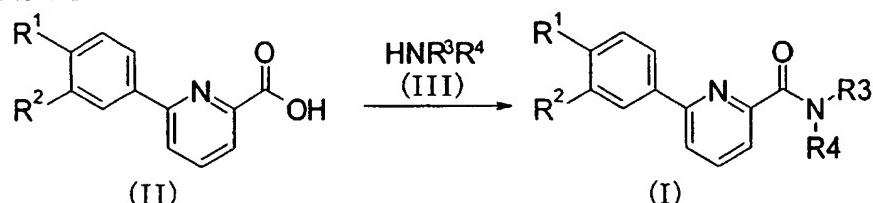
本発明の有効成分である化合物（I）及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えはアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えはグリーン（T. W. Greene）及びウツ（P. G. M. Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis」（第3版、1999年）」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去すれば所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)のアロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行なえるがである。

[ 0 0 2 6 ]

第1製法

〔化9〕



本製法は、カルボン酸化合物(II)よりアミド化反応により化合物(I)を製造する方法である。

[ 0 0 2 7 ]

反応は、化合物(II)を縮合剤（例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド（DCC）、ジイソアロビルカルボジイミド（DIPC）、1エチル-3(3ジメチルアミノアロビル)カルボジイミド（WSC）、1,1'カルボニルビス1Hイミダゾール（CDI）等）、場合によっては、更に添加剤（例えば、Nヒドロキシスクシンイミド（HONSu）、1ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）等）の存在下、アミン化合物(III)と縮合することにより行うことができる。また、化合物(II)と上記添加剤との活性エステル体を一旦単離後、アミン

化合物(III)と縮合してもよい。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2ジクロロエタン、クロロホルム等のハロケン化炭化水素類、N,Nジメチルホルムアミド(DMF)、Nメチル2ピロリドン(NMP)、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

## 【0028】

## 第2製法

一般式(I)における基R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>上に種々の置換基を有する化合物、或いはR<sup>1</sup>若しくはR<sup>2</sup>がアルコキシ基以外の基である化合物は、化合物(I)を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができます。例えば以下の反応が適用できる。

10

## (1) 求核置換反応によるアルキル化

O、S又はNアルキル化反応は、OH、SH又は一級乃至三級アミノ基を有する化合物と、アルキルクロリド等のアルキルハライド又は有機スルホン酸エステル等のアルキル化剤とを反応させることで製造できる。あるいは、光延反応に付すことによっても製造できる。芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類(メタノール、エタノール等)、DMF、NMP、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の反応に不活性な有機溶媒中、当量あるいは一方を過剰量用いて、冷却下～加熱下に行われる。水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、カリウムtertブтокシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

20

## (2) 還元的アルキル化

一級若しくは二級アミンを有する化合物と、ケトンやアルデヒド等のカルボニル化合物とを反応させることにより、アルキル化を行うことができる。反応は還元的アルキル化(カルボニル化合物から見れば還元的アミノ化)の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。

## 【0029】

## (3) アミド化、スルホンアミド化及びエステル化

カルボン酸若しくはスルホン酸化合物を用い、前記第1製法の縮合剤を使用する方法又はそれらの反応性誘導体を使用する方法により製造できる。カルボン酸若しくはスルホン酸化合物の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、活性エステル等が使用できる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22巻(1992年)(丸善)等に記載の方法により行うことができる。

30

## (4) 加水分解

カルボン酸エステル体を加水分解することによって、カルボキシル基を有する本発明化合物を製造できる。反応は加水分解の常法を用いることができ、例えば、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のカルボキシル基の脱保護反応等に記載の方法を適用することができます。

40

## 【0030】

## (5) 酸化

ピリジン-Nオキシド等のオキシド化合物はピリジンやアミノ基等を有する化合物を酸化することにより製造できる。酸化剤としては、過酸化水素、Oxone(商品名、Aldrich)、過ホウ酸ナトリウム等の無機酸化剤や過酢酸、mクロロ過安息香酸、ジメチルジオキサン等の有機酸化剤を用いることが出来る。反応はハロケン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、酢酸、水等の反応に不活性な溶媒中または無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、原料化合物に対し酸化剤を当量若しくは過剰に用いることができ、無機酸(好ましくは、硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸)、有機酸(好ましくは、酢酸、トリフルオロ酢酸)、無機塩基(好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

50

有利な場合がある。また、スルフィニル又はスルホニル化合物はスルファニル化合物を用い、同様の酸化反応に付すことにより製造できる。

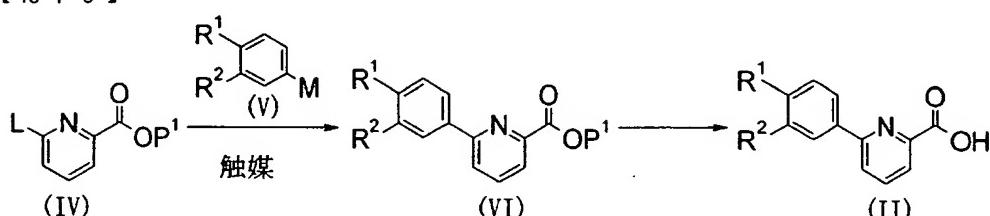
(6) 接触還元

OH基を有する本発明化合物は、Oペンジル基を有する化合物を脱ペンジル化反応に付すことにより製造できる。例えは、水素雰囲気下、パラジウム炭素触媒の存在下に反応を行う接触還元の常法を用いることができ、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のOH基の脱保護反応等に記載の方法を適用することもできる。また、同様の接触還元の方法により、アルケニル基をアルキル基に変換することができる。

【0031】

原料合成

【化10】



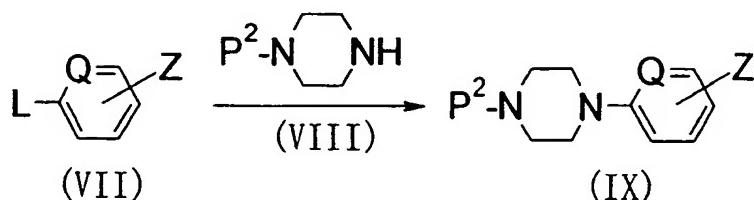
(式中、Lは脱離基を、P<sup>1</sup>はカルボキシル基の保護基を、Mは金属をそれぞれ示す。以下同様。)

カルボン酸化合物(II)は化合物(VI)を加水分解することにより製造できる。保護基P<sup>1</sup>は前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のカルボキシル基の保護基を適用でき、同文献に記載の脱保護反応や加水分解の常法等により除去することができる。

原料化合物(VI)はビリジン誘導体(IV)とアリール金属化合物(V)を触媒存在下にカップリングさせることにより製造できる。反応は、Comprehensive Organic Synthesis, Volume 3, 481, 1991等に記載の方法が適用できる。脱離基Lとしてはハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が、金属Mとしては、例えはヒドロキシホウ素、アルキルホウ素、アルコキシホウ素、ハロゲン化マグネシウム、ハロゲン化亜鉛、アルキルズズ、アルキル銅等が挙げられる。触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム錯体、或いはジクロロロビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、ビス(1,5シクロオクタジエン)ニッケル等のニッケル錯体が好ましい。反応は、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、水等の反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、化合物(IV)とアリール金属化合物(V)を当量若しくは一方を過剰に用いることができ、トリエチルアミン、ビリジン、4(N,Nジメチルアミノ)ビリジン、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、メトキシナトリウム又はtertブロキシカリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

【0032】

【化11】



(式中、QはCH又はNを、P²はH又はアミノ基の保護基を、ZはG群より選択される基等をそれぞれ示す。)

原料化合物(IX)は、アリール誘導体(VII)を保護されていてもよいビペラジンとの

10

20

30

40

50

カッフリング反応又はイソ置換反応に付すことによって合成できる。カッフリング反応は前記原料化合物(VI)の製造法に記載の方法が適用できる。イソ置換反応は前記(1)求核置換反応によるアルキル化の条件が適用できる。保護基P<sup>2</sup>は前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のアミノ基の保護基を適用でき、反応後、原料化合物(IX)を同文献に記載の脱保護反応により、除去することができます。

## 【0033】

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

## 【0034】

更に、本発明は、4(4{4[6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ピペラジン1イル)フェニル)モルホリン(化合物A)の結晶にも関する。本発明の結晶は、医薬の製造原体として使用可能な程度に安定な結晶であればよく、特に下記物性値を有するα型又はβ型の結晶が好ましい。各結晶はそれぞれ下記の粉末X線回折スペクトル[2θ(°)]で特徴付けられる。尚、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

α型：10.82, 12.86, 16.96, 19.90, 21.76及び22.88。

β型：11.66, 14.92, 16.92, 19.44, 20.10, 21.06及び21.90。

また、DSC分析で、α型結晶は138～142°Cに、β型結晶は126～130°Cにそれぞれ熱吸収ピーク(補外開始温度(オンセット))を有する。

## 【0035】

α型及びβ型いずれの結晶も40°C相対湿度75%下、或いは80°C下においても2ヶ月間は安定であり、医薬の製造原体として使用可能であり、特に固形製剤の原体として好適である。α型結晶は酢酸エチルより再結晶を行うことにより晶出し易く、同条件でα型結晶とβ型結晶の結晶混合物を生じることもある。また、α型結晶の種結晶を使用して、酢酸エチルーエタノール混合溶媒より再結晶を行うことにより、再現性良くα型結晶を得ることができる。一方、β型結晶は、α型結晶とβ型結晶の結晶混合物を、酢酸エチル、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒、或いはそれらの混合溶媒(好ましくは、酢酸エチルーエタノール、アセトンーエタノール又はアセトンーメタノール)に懸濁させ、するこにより得ることができる。また、β型結晶の種結晶を使用して、上記混合溶媒より再結晶を行うことにより、再現性良くβ型結晶を得ることができる。β型結晶は、溶媒の種類を変えても析出しやすいこと、α型結晶が混在していても懸濁下の処理によりβ型結晶へ変換可能であることから、工業的生産における大スケールでの製造にも好適である。本発明は、α型結晶、β型結晶及びこれらを含有する混合物をも包含する。

## 【0036】

化合物(I)又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001mg/kg乃至100mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脉投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001mg/kg乃至10mg/kgの範囲で1日に

10

20

30

40

50

1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えは乳糖、マンニトール、アドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンファン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えはステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターーチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

10

### 【0037】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えは精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿润剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えは注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えはプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

20

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えは、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができます。例えは、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができます。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができます。あるいは、適当な駆出剤、例えは、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

30

### 【0038】

また、本発明のビリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、治療上有効な他の有効成分、例えは、ホルモテロール等の $\beta$ 2アゴニスト、ステロイド剤、抗コリン剤、ロイコトリエン拮抗剤、リボキシケナーゼ阻害剤、サイトカイン阻害剤等と適宜組み合わせて、併用してもよい。これらと併用する場合は、同時に投与するための配合剤として、あるいは順次に投与するために組み合わされた別個の製剤として使用してもよい。

40

### 【実施例】

#### 【0039】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。また、本発明の医薬の有効成分であるフェニルビリジン誘導体の製法を製造例に、当該化合物の原料化合物の製法を参考例に示す。

##### 実施例1 (PDE4阻害活性)

1) PDE4を含有する溶液は、以下の通りラット心室筋より精製した。雄性ウイスター $\alpha$ トよりエーテル麻酔下で摘出した心臓を生理食塩水で洗浄後、心室を分離した。分離した心室をはさみで細かく切断し、これを1% PROTEASE INHIBITOR COCKTAIL For Mammalian Cell Extracts (SIGMA)を含む緩衝液A (20 mM Bis Tris, 50 mM 酢酸ナトリウム、2 mM E

50

DTA、5 mM 2 メルカフトエタノール、2 mM benzamidine、0.05 mM phenyl methyl sulfonyl fluoride、pH 6.5)に懸濁後、ポリトロンにより細胞を破壊し、超遠心(100,000 G、60分間、4°C)することにより可溶性画分を得た。

2) 緩衝液Aで平衡化された2.6×10 cm Qセファロースカラムに、得られた可溶性画分を充填した。ついで該カラムを緩衝液A 1200 mlで洗浄し未結合蛋白を除去した。該カラムに結合した蛋白を0.05~1.00 M酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液A 750 mlを用いて溶出し、7 ml分画110本を回収した。cGMP及びカルシウム/カルモジュリン存在または非存在下で得られた各分画のcAMP代謝PDE活性について検査した。各分画中のcAMPの代謝活性を有しかつcGMP又はカルシウム/カルモジュリンの存在によりcAMP代謝活性が影響を受けない分画をPDE4阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。10

3) 試験化合物は所望の濃度を40 mM Tris HCl(pH 8.0)、5 mM 塩化マグネシウム、4 mM 2 メルカフトエタノール、1 μM cAMP、1 μCi/ml [<sup>3</sup>H]cAMP及びPDE4貯蔵溶液の含有している反応混合液中で30°Cで10分間反応させた。反応液に半量の18 mM 硫酸亜鉛、5 μM 3 ISOBUTYL 1 METHYLXANTHINE(IBMX)を含む20 mg/ml Polylysine coated yttrium silicate SPA beads(Amersham)懸濁液を加え反応を停止させ、放射活性を測定した。

$IC_{50}$ はPDE4の代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。

上記試験法とW097/19078公報に記載の方法を應用して、PDE1、PDE2、PDE3及びPDE5阻害活性を同様に測定した。

上記測定の結果、化合物(I)はPDE4に対し良好な阻害活性を示し、中でも後記製造例2、4、5、86、48、57、75、82、96、99、187、164、171、180、191、199及び210の化合物は、 $IC_{50}$ が12 nM以下という強力な活性を示した。また、同濃度ではPDE1、PDE2、PDE3及びPDE5に対し阻害活性をほとんど示さなかつた。従って、化合物(I)は選択的かつ優れたPDE4阻害剤であることが確認された。20

#### 【0040】

実施例2 (TNF α 产生阻害活性を指標とした経口吸收性評価試験)

1) 8週齢雄性フィッシャーラットに、0.5%メチルセルロース精製水に懸濁した試験化合物10 mg/kgを経口投与した。また対照群には、溶媒(0.5%メチルセルロース精製水、3 ml/kg)を同様に投与した。経口投与後、経時的にエーテル麻酔を施したラットの尾静脈よりヘパリン存在下で採血を行い、常法に従って血清を調製した。30

2) 96穴培養フレートに1穴あたりの全量が200 μlとなるように、上で調製した血清(最終濃度2.5%)、10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地、雄性ウイスターラットの全血20 μl及びPS(最終濃度3 μg/ml)を分注し、CO<sub>2</sub>インキュベーターを用いて37°Cで一晩培養した。培養終了後、フレートを遠心(1500 r.p.m.、10分間)し、上清を回収し、市販のELISA kitを用いて上清中のTNF α量を測定した。

上記試験の結果、製造例化合物は良好な経口吸收性を有することが判明した。

上記阻害活性測定試験の結果、化合物(I)はPDE4に対し選択的で強力な阻害活性を示すことが確認され、また経口吸收性も良好であることから、PDE4の関与する疾患の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

#### 【0041】

実施例3 (抗原誘発ラット気道内好酸球浸潤に対する作用)

4週齢のBrown Norway系雌性ラット(日本チャールスリバー、神奈川)に感作用OA溶液(最終濃度: OA: 1 mg/ml, AI(OH)<sub>3</sub>: 20 mg/ml)を、3日間連続して1匹当たり1 ml腹腔内投与することにより抗原感作を行った。なお、投与初日をDay 0とした。Day 21又は22に1%OA/生理食塩液を超音波ネブライザー(NE U12、オムロン)で霧化し、感作ラットに20分間吸入させることで抗原暴露し、気道内への好酸球の浸潤を惹起した。また、生理食塩液を吸入暴露した群を正常対照群として用いた。試験化合物を0.5%MC水溶液に懸濁し、抗原吸入暴露開始の1時間前に経口投与した。なお動物は、抗原吸入暴露の前日より絶食とし、抗原吸入暴露後に絶食を解除した。抗原吸入暴露から24時間後、動物をネンプタール麻酔下に開腹し腹部大動脈より放血致死させた後、気管にカニューレ(6 Fr アトム静脈カテーテル)に接続し、腹部大動脈より放出された血液を採取した。

40

50

ル、アトム)を挿入し2 mlのヘパリン(1 unit/ml)含有生理食塩液を注入・回収する操作を5回(計10 ml)繰り返すことにより、気管支肺胞洗浄(BAL:Bronchoalveolar Lavage)を行った。回収したBAL液を500×9(4°C、10分間)で遠心後、上清を除去し、その沈(細胞画分)を500 μlのヘパリン(1 unit/ml)含有生理食塩液で再懸濁した。再懸濁液の総白血球濃度を血球計数装置(Celitac α、日本光電)で測定した後、塗沫標本を作製し鑑別用血液染色液(ディフ・クイック、国際試葉)で染色後、顕微鏡下で観察し、形態的特徴から好酸球の存在比率を算出した。総白血球数及び好酸球存在比率より、好酸球数の総数を算出し、薬物の効果を評価した。

上記測定の結果、製造例2、36及び180の化合物は、3.0 mg/kgの経口投与において、それぞれ60%、92%、31%の阻害活性を示した。なお、本試験において製造例36の化合物(化合物A)はα型結晶を使用したが、α型結晶とβ型結晶は、水、pH1.2又はpH6.8緩衝液に対し、ほぼ同等の溶解度を有することから、β型結晶も同様に有効であると考えられる。

#### 【0042】

##### 実施例4(ラットLPS誘発気道内好中球浸潤に対する作用)

適量のケタミン/キシラジン混合液を腹腔内投与することにより麻酔を施した6週齢のWistar系雄性ラット(日本チャールスリバー、神奈川)に、生理食塩液に溶解した10 μg/mlのLPS(Lipopolysaccharide E.coli 0127:B8 Boivin、DIFCO)溶液を200 μl/ソンテを用いて気道内投与することで気道内への好中球の浸潤を惹起した。また、生理食塩液を気道内投与した群を正常対照群として用いた。試験化合物を0.5%MC水溶液に懸濁し、LPS気道内投与の1時間前に経口投与した。なお動物は、LPS気道内投与の前日より絶食とし、LPS気道内投与後に絶食を解除した。LPS気道内投与から24時間後、動物をネンプタール麻酔下に開腹し腹部大動脈より放血致死させた後、以下上記実施例3と同様にして総白血球濃度を測定した。更に同様にして、顕微鏡下で観察した形態的特徴から好中球の存在比率を算出した。総白血球数及び好中球存在比率より、好中球数の総数を算出し、薬物の効果を評価した。

#### 【0043】

参考例及び後記表中以下の略号を用いる。Ex: 製造例番号、Dat: 物理化学的データ(F: FAB MS(M+H)<sup>+</sup>、FN: FAB MS(M-H)、EI: EI MS(M<sup>+</sup>)、AP: APCI MS(M+H)<sup>+</sup>、MP: 融点(°C)、NMR1: CDCl<sub>3</sub>中の<sup>1</sup>H NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)、NMR2: DMSO-d<sub>6</sub>中の<sup>1</sup>H NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)、RT: HPLC(Wakosil II 5C18AR 2.0 × 30 mm, 5 mM TFAaq / MeOH = 9/1(0 min) 0/10(7.5 min) 0/10(8 min), 1.2 ml/min, 35°C, 254 nm)における保持時間(min))、Sal: 塩及び含有溶媒(Ox: シュウ酸塩、Fum: フマル酸塩、空欄: フリーボディ、成分の前の数字は例えば2 HClは2塩酸塩を示す)、Syn: 製造法(数字は同様に製造した製造例番号を示す)、Me: メチル、Et: エチル、iPr: 2プロピル、cPr: シクロプロピル、tBu: tブチル、cHex: シクロヘキシル、Ph: フェニル、Bn: ベンジル、Ac: アセチル、PiP: ピペリジン1イル、PiP<sub>4</sub>: ピペリジン4イル、Mor: モルホリン4イル、PiPr: ピペラジン1イル、Pyrr: ピロリジン1イル、4 Me PiPr: 4メチルピペラジン1イル。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば2Clは2クロロを、3.4 diMeは3.4ジメチルを、2.3.4 triMeは2.3.4トリメチルを、3.4(OCH<sub>2</sub>O)は3.4メチレンジオキシ基をそれぞれ表す。

粉末X線回折の測定には、MAC Science MXP18TAHF22を用い、管球: Cu、管電流: 120 mA、管電圧: 50 kV、サンプリング幅: 0.020°、走査速度: 3°/min、波長: 1.54056 Å、測定回折角範囲(2θ): 5~40°の条件で測定した。

熱分析(DSC及びTGA)はそれぞれ次の条件で測定した。

DSC: TA Instrument TA 5000、室温~400°C (10°C/min)、N<sub>2</sub> (50 ml/min)、アルミニウム製サンプルパン。TGA: TA Instrument TA 5000、室温~400°C (10°C/min)、N<sub>2</sub> (100 ml/min)、白金製サンプルパン。

#### 【0044】

##### 参考例1

10

20

30

40

50

6 クロロピリジン 2 カルボン酸メチル、3.4 ジメトキシフェニルホウ酸、ジメトキシエタン及び水の混合物に酢酸ペラジウム、トリフェニルホスフィン及び炭酸ナトリウムを加え100°Cで1時間反応して、6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。得られた化合物をTHF メタノール混合溶液中、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え60°Cで加熱下30分間反応して、6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を得た。NMR: 8.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.87 (3H, s); F: 260.

## 参考例 2

4 ベンゾイル安息香酸メチルのピリジン溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩を加え加熱下反応させて得た4メトキシカルボニルベンゾフェノンオキシムを、メタノール中、バラジウム炭素存在下、水素雰囲気下反応させて、4(αアミノベンジル)安息香酸メチルを得た。F: 242.

10

## 参考例 3

4 プロモ 2 クロロアニソールのTHF溶液に 78°Cで、n プチルリチウム/n ヘキサン溶液を加え、30分 した。次いで、ホウ酸トリメチルを加え室温まで昇温し 30分 した。溶媒を留去して得られた残 を3.4ジメトキシフェニルホウ酸の代わりに用い、参考例 1と同様にして、6(3 クロロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を得た。FN: 262.

## 【0045】

## 参考例 4

参考例 3 と同様にして、6(3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を 製造した。FN: 246.

20

## 参考例 5

参考例 3 と同様にして、6(3 ベンジルオキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を 製造した。NMR: 6.95 7.05(1H, m), 5.28(2H, s), 3.95(3H, s).

## 参考例 6

1 ベンジルオキシ 4 プロモ 2 メトキシベンゼンを用い、参考例 3 と同様に（但し、加水分解は1M水酸化ナトリウム水溶液中、100°Cで2.5日間行った）して、6(4 ベンジルオキシ 3 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を製造した。F: 386.

## 参考例 7

N,Nジエチルキノリン 2 カルボキサミドのエタノール溶液に濃塩酸、酸化白金を加え、3気圧の水素雰囲気下3日間反応させて、N,Nジエチルデカヒドロキノリン 2 カルボキサミドを得た。F: 239.

30

## 参考例 8

6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸とtブロキシカルボニルペラジンを用い、後述の製造例 2 と同様の方法により1{[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]4(tブロキシカルボニル)ペラジンを得、更に、4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え反応して、1{[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ペラジンを得た。F: 328.

## 【0046】

## 参考例 9

1 アミノ 1,2,3,4 テトラヒドロナフタレンのアセトニトリル溶液に氷冷下ピリジン及び塩化クロロアセチルを加え反応させ、2 クロロ N(1,2,3,4 テトラヒドロナフタレン 1 イル)アセトアミドを得た。得られた化合物のアセトニトリル溶液に、炭酸セシウム及びモルホリンを加え、室温で17時間 して、2(モルホリン 4 イル) N(1,2,3,4 テトラヒドロナフタレン 1 イル)アセトアミドを得た。更に、得られた化合物のTHF溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウムを加え、30分間加熱還流して、N[2(モルホリン 4 イル)エチル]1,2,3,4 テトラヒドロナフタレン 1 イルアミンを二塩酸塩として得た。F: 261.

40

## 参考例 10

2 プロモトルエンのトルエン溶液に、1(tブロキシカルボニル)1,4ジアセパン、ト

50

リス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)、2.2' ピス(ジフェニルホスフィノ)1.1' ピナフチル及びナトリウムtブトキシドを加え、油浴温度80°Cで15時間して、1(tアチルオキシカルボニル)4(2メチルフェニル)1.4ジアセパンを得た。得られた化合物のメタノール溶液に、4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、室温で4時間して、1(2メチルフェニル)1.4ジアセパンを二塩酸塩として得た。F: 191.

## 参考例11

1(エトキシカルボニル)ビペリジン4オンの酢酸溶液に、3クロロアニリン、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを加え、室温で30分間して、4(3クロロフェニルアミノ)1(エトキシカルボニル)ビペリジン塩酸塩を得た。得られた化合物に濃塩酸を加え、油浴温度100°Cで2日間して、4(3クロロフェニルアミノ)ビペリジンニ塩酸塩を得た。F: 211.

10

## 【0047】

## 参考例12

リチウムジイソアロビルアミドのTHF溶液に、78°Cで1ペンジルイソニペコチン酸エチルを加え、78°Cで1時間した。反応液にヨウ化メチルを加え、78°Cで30分間し、更に徐々に室温に昇温しながら1時間して、1ペンジル4メチルイソニペコチン酸エチルを得た。得られた化合物を3M塩酸水溶液中、油浴温度100°Cで3.5日間して、1ペンジル4メチルイソニペコチン酸塩酸塩を得た。次いで、得られた化合物をトルエン中、アジ化ジフェニルホスホリル及びトリエチルアミンを加え、30分間加熱還流した。反応液に2(トリメチルシリル)エタノールを加え、油浴温度110°Cで14時間して、N[2(トリメチルシリル)エトキシカルボニル]1ペンジル4メチル4ビペリジルアミンを得た。F: 349.

20

## 参考例13

1ペンジルオキシカルボニル4(tアトキシカルボニル)ビペラジン2カルボン酸とモルホリンを用い、後述の製造例5と同様の方法により、1ペンジルオキシカルボニル4(tアトキシカルボニル)2[(モルホリン4イル)カルボニル]ビペラジンを得、酢酸エチル中、4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え反応させて、1ペンジルオキシカルボニル2[(モルホリン4イル)カルボニル]ビペラジンを得た。この化合物をトルエン中、プロモベンゼン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)、2.2'ピス(ジフェニルホスフィノ)1.1'ピナフチル及びナトリウムtブトキシド存在下、1日間加熱還流して、1ペンジルオキシカルボニル2モルホリノカルボニル4フェニルビペラジンを得た。更に、得られた化合物をエタノール中、10%バラジウム炭素存在下、常圧の水素雰囲気下、室温で1.5日間した。不溶物を去り、溶媒を留去して得られた残をエタノールに溶解し、10%バラジウム炭素及びギ酸アンモニウムを加え、油浴温度70°Cで2.5日間して、2[(モルホリン4イル)カルボニル]4フェニルビペラジンを得た。F: 276.

30

## 【0048】

## 参考例14

3(tアトキシカルボニル)アミノ3フェニルアロバン酸のTHF溶液にCDIを加え、油浴温度60°Cで3時間した。反応液を室温まで冷却後、モルホリンを加え、室温で1日間して、N(tアトキシカルボニル)2[(モルホリン4イル)カルボニル]1フェニルエチルアミンを得た。得られた化合物を、4M塩化水素/酢酸エチル溶液中、室温で45分間して、2[(モルホリン4イル)カルボニル]1フェニルエチルアミンを得た。F: 235.

40

## 参考例15

1ペンソイルイソニペコチン酸エチル及びプロモ酢酸エチルを用い、参考例12に記載のアルキル化反応と同様にして得た1ペンソイル4(エトキシカルボニルメチル)イソニペコチン酸エチルを、エタノール及び1M水酸化ナトリウム水溶液中、室温で2時間、更に80°Cで18時間反応させ、1ペンソイル4(カルボキシメチル)イソニペコチン酸を得た。この化合物にトリフルオロ酢酸無水物を加え、室温で30分間した。溶媒を留去して得られた残をTHFに溶解し、モルホリンを加え、室温で30分間し、1ペンソイル4[(モルホリン4イル)カルボニルメチル]イソニペコチン酸を得た。更に2(トリメチルシリル

50

)エタノールの代わりにベンジルアルコール用い、参考例12に記載のエステル化反応と同様の方法で、1ベンゾイルN(ベンジルオキシカルボニル)4[(モルホリン4イル)カルボニルメチル]4ビペリジルアミンを得た。F: 466。

#### 【0049】

##### 参考例16

4プロモ2エチルフェノールのDMF溶液に、臭化ベンジルを加え、油浴温度60°Cで30分間して、ベンジル(4プロモ2エチルフェニル)エーテルを得、次いで参考例8の前半部分と同様に処理して、6(4ベンジルオキシ3エチルフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得た。得られた化合物のメタノール及びTHFの混合溶液中、10%パラジウム炭素存在下、常圧の水素雰囲気下、室温で24時間して得られた生成物をトリフルオロ酢酸に溶解し、氷冷下ペンタメチルベンゼンを加え、油浴温度50°Cで1時間、更に室温で4.5日間し、6(3エチル4ヒドロキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得た。得られた化合物をピリジン中、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理し、6(3エチル4トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得た。

更に、上記で得られた化合物の1.4ジオキサン溶液に、トリアチルビニルスズ、塩化リチウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、2.6ジtブチル4メチルフェノールを加え、18時間加熱還流した後、更にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え、2日間加熱還流した。次いで室温下、フッ化カリウムを加え、室温で2日間し、6(3エチル4ビニルフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得た。この化合物をメタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で処理し、6(3エチル4ビニルフェニル)ピリジン2カルボン酸とし、更に1アミノインダンを用い、後述の製造例5と同様の方法により、6(3エチル4ビニルフェニル)Nインダン1イルピリジン2カルボキサミドを得た。F: 369。

#### 【0050】

##### 参考例17

6(3エチル4ヒドロキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルのDMF溶液に、炭酸カリウム、ヨウ化メチルを加え、油浴温度70°Cで2時間し、6(3エチル4メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得、次いでメタノール及び1M水酸化ナトリウム水溶液中、油浴温度60°Cで1時間して、6(3エチル4メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸を得た。F: 258。

##### 参考例18

チアゾールをTHF中、nブチルリチウム/nヘキサン溶液及びベンズアルデヒドで順次処理して得たフェニル(チアゾール2イル)メタノールを、トルエンジオキサン混合溶媒中、二酸化マンガンと加熱下反応させ、フェニル(チアゾール2イル)ケトンを得た。次いで、ピリジン中、ヒドロキシルアミン塩酸塩と加熱下反応させ、フェニル(チアゾール2イル)ケトンオキシムを得た。更に、得られた化合物をエタノール水混合溶媒中、アンモニア水及び亞鉛粉を加え加熱下反応させて、フェニル(チアゾール2イル)メチルアミンを得た。EI: 190。

##### 参考例19

6クロロピリジン2カルボン酸メチル、4メトキシフェニルホウ酸、炭酸ナトリウム、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム、ジメトキシエタン及び水の混合物を加熱下反応させ、6(4メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得た。得られた化合物を、無水酢酸中、発煙硝酸と反応させ、6(4メトキシ3ニトロフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得た。更に、THF、メタノール及び1M水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒中反応させて、6(4メトキシ3ニトロフェニル)ピリジン2カルボン酸を得た。

#### 【0051】

##### 参考例20

2プロモフェノールのアセトン溶液に臭化ベンジル及び炭酸カリウムを加え加熱下

10

20

30

40

50

し、2-ペンジルオキシプロモベンゼンを得た。得られた化合物をTHF中、少量のジプロモエタン存在下でマグネシウム片と処理し、次いでピリシン4カルボキシアルデヒドと反応させ、(2-ペンジルオキシフェニル)(ピリシン4イル)メタノールを得た。以下、参考例18と同様にして、(2-ペンジルオキシフェニル)(ピリシン4イル)メチルアミンを得た。F: 291。

## 参考例21

4ヨードフェノールをDMF中、炭酸カリウムの存在下、2-塩化ジメチルアミノエタン塩酸塩と加熱下反応させ、[2-(4ヨードフェノキシ)エチル]ジメチルアミンを得た。得られた化合物を、ビペラジン1カルボン酸tブチルエステル、ナトリウムtブトキシド、トリ(2-メチルフェニル)ホスフィン及び触媒量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)存在下、トルエン中、加熱下反応させて、4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ビペラジン1カルボン酸tブチルを得た。F: 350。

10

## 参考例22

1-ペンジルビロリジン3オン及びN-(2-アミノエチル)モルホリンを酢酸中、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムと室温にて反応させ、(1-ペンジルビロリジン3イル)(2-モルホリン4イルエチル)アミンを得た。F: 290。

## 【0052】

## 参考例23

2-シアノフェノール及び4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩のDMF溶液に炭酸カリウムを加え加熱下反応させ、4-[2-(2-シアノフェノキシ)エチル]モルホリンを得た。得られた化合物をTHF中、水素化リチウムアルミニウムと加熱下反応させ、4-[2-(2-アミノメチルフェノキシ)エチル]モルホリンを得た。F: 237。

20

## 参考例24

2.6ジクロロピラジンをN,N-ジメチルイミダゾリジノン中、炭酸カリウムの存在下ビペラジン1カルボン酸tブチルエステルと加熱下反応させ、2-クロロ-6-(4-tブトキシカルボニル)ビペラジン1イル)ピラジンを得た。F: 299。

## 参考例25

6-(3-ペンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルをTHFメタノール混合溶媒中、バラジウム炭素存在下、水素雰囲気下して、6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得た。得られた化合物を、DMF中、シクロアロビルメチルアロミド及び炭酸カリウムと加熱下反応させ、6-(3-シクロアロビルメトキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸メチルを得、更に、THFメタノール混合溶媒中、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え加熱下反応させて、6-(3-シクロアロビルメトキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸を得た。FN: 294。

30

## 【0053】

## 参考例26

参考例25と同様にして、6-(3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸を製造した。NMR1: 7.93 8.00 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 1.35 1.42 (1H, m)。

40

## 参考例27

参考例25と同様にして、(4-(4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)フェノキシ)酢酸エチルを製造した。F: 506。

## 参考例28

参考例25と同様にして、5-(4-(4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)フェノキシ)ペンタン酸メチルを製造した。F: 534。

## 参考例29

参考例25と同様にして、4-(4-(4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)フェノキシ)アタン酸エチルを製造した。F: 534。

## 参考例30

参考例25と同様にして、6-(4-(4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニ

50

ル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘキサン酸 エチルを製造した。F: 562。

## 参考例 3 1

参考例 2 5 と同様にして、7 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘプタン酸 エチルを製造した。F: 576。

## 参考例 3 2

参考例 2 5 と同様にして、4 {3 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ブタン酸 エチルを製造した。F: 534。

## 参考例 3 3

参考例 2 5 と同様にして、5 (3 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ペンタン酸 メチルを製造した。F: 534。 10

## 参考例 3 4

参考例 2 5 と同様にして、6 (3 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘキサン酸 エチルを製造した。F: 562。

## 参考例 3 5

参考例 2 5 と同様にして、4 {2 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ブタン酸 エチルを製造した。F: 534。

## 参考例 3 6

参考例 2 5 と同様にして、5 {2 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ペンタン酸 メチルを製造した。F: 534。 20

## 参考例 3 7

参考例 2 5 と同様にして、6 {2 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘキサン酸 エチルを製造した。F: 562。

## 参考例 3 8

参考例 2 5 と同様にして、1 (t プトキシカルボニル) 4 {2 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェノキシ)エチル]ビペラジンを製造した。F: 632。

## 参考例 3 9

参考例 2 5 と同様にして、4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}アニリノ)ブタン酸 エチルを製造した。F: 533。 30

## 【0054】

## 参考例 4 0

6 クロロニコチン酸に塩化チオニルを加え加熱還流した。室温まで冷却した後減圧下濃縮した。ベンゼン、塩化アルミニウムを加え、100°Cで加熱した。以下常法にて後処理精製して得られた2 クロロ 5 ペンゾイルビリジンのDMF溶液にナトリウムメトキシドを加え加熱した。以下常法にて後処理精製して2 メトキシ 5 ペンゾイルビリジンを得た。NMR1: 8.62 8.63 (1H, m), 7.77 7.80 (2H, m), 4.03 (3H, d, J=1.2Hz)。

## 参考例 4 1

後記製造例 5 と同様にして、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン - 塩酸塩を得た。F: 328。 40

## 参考例 4 2

後記製造例 5 と同様にして、4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェニルカルバモイル)ビペリジン 1 カルボン酸 ベンジルを得た。F: 664。

## 参考例 4 3

後記製造例 5 と同様にして、(±) trans 3 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]2.5 ジメチルビペラジン 1 イル}フェニル)アロビオン酸 エチルを得た。F: 532。

## 参考例 4 4

後記製造例 5 と同様にして、(±) trans 5 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]2.5 ジメチルビペラジン 1 イル}フェニル)ペンタン酸 エチルを得た 50

。F: 560.

【0055】

参考例45

4プロモ2クロロアニソールのトルエン溶液に、1(*t*ブトキシカルボニル)ビペラジン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)、2,2'ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1'ビナフチル及びナトリウム*t*ブトキシドを加え、油浴温度110°Cで4時間した。以下常法により後処理精製して1(*t*ブトキシカルボニル)4(3クロロ4メトキシフェニル)ビペラジンを得た。NMR1: 6.99 (1H, d, J=2.8Hz), 3.85 (3H, s), 1.48 (9H, s).

参考例46

参考例45と同様にして、1(*t*ブトキシカルボニル)4(3フルオロ4メトキシフェニル)ビペラジンを得た。NMR1: 6.72 (1H, dd, J=14, 2.8Hz), 3.85 (3H, s), 1.48 (9H, s).

参考例47

参考例45と同様にして、1(ベンゾフラン5イル)4(*t*ブトキシカルボニル)ビペラジンを得た。NMR1: 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 3.07 3.09 (4H, m), 1.49 (9H, s).

参考例48

参考例45と同様にして、1(*t*ブトキシカルボニル)4(4ジエチルアミノフェニル)ビペラジンを得た。F: 334.

【0056】

参考例49

1(*t*ブトキシカルボニル)4(3クロロ4メトキシフェニル)ビペラジンのクロロホルム溶液にトリフルオロ酢酸を加え30分間した。以下常法により後処理精製して、1(3クロロ4メトキシフェニル)ビペラジンを得た。F: 227.

参考例50

参考例49と同様にして、1(3フルオロ4メトキシフェニル)ビペラジンを得た。F: 211.

参考例51

参考例49と同様にして、1(3クロロビラジン2イル)ビペラジンを得た。NMR2: 8.26 (1H, d, J=2.4Hz), 7.97 (1H, d, J=2.4Hz), 2.81 2.84 (4H, m).

参考例52

参考例49と同様にして、ジエチル(4ビペラジノフェニル)アミンを得た。F: 234.

参考例53

参考例49と同様にして、(±)trans 3[4(2.5ジメチルビペラジン1イル)フェニル]フロピオン酸エチルを得た。F: 291.

参考例54

参考例49と同様にして、(±)trans 5[4(2.5ジメチルビペラジン1イル)フェニル]ベンタン酸エチルを得た。F: 319.

参考例55

参考例45及び参考例49と同様にして、1(5メトキシピリシン3イル)ビペラジンを得た。NMR1: 7.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.84 (3H, s).

参考例56

参考例45及び参考例49と同様にして、1(6メトキシピリシン3イル)ビペラジンを得た。

参考例57

参考例45及び参考例49と同様にして、6ビペラジン1イルキノリンを得た。EI: 213.

参考例58

参考例45及び参考例49と同様にして、1(6プロモピリシン2イル)ビペラジンを得た。F: 242.

参考例59

参考例45及び参考例49と同様にして、1(5プロモピリシン2イル)ビペラジンを

40

50

得た。F: 242.

【0057】

参考例 6 0

6 クロロニコチノニトリル及び(±) trans 2.5 ジメチルビペラジンのNMP溶液を油浴温度120°Cで1時間して、(±) trans 6 (2.5 ジメチルビペラジン 1 イル)ニコチノニトリルを得た。F: 217.

参考例 6 1

参考例 6 0 と同様にして、1 (4 ビペラジン 1 イル 2 トリフルオロメチルフェニル)エタノンを得た。F: 273.

参考例 6 2

10

参考例 6 0 と同様にして、(±) trans 1 [4 (2.5 ジメチルビペラジン 1 イル)フェニル]エタノンを得た。F: 283.

参考例 6 3

参考例 6 0 と同様にして、1 (2 ヒドロキシ 4 ビペラジン 1 イルフェニル)エタノンを得た。F: 221.

参考例 6 4

参考例 6 0 と同様にして、1 (5 ニトロピリジン 2 イル)ビペラジンを得た。F: 209.

参考例 6 5

参考例 6 0 と同様にして、(±) trans 4 (2.5 ジメチルビペラジン 1 イル)ベンズアルデヒドを得た。F: 219.

20

【0058】

参考例 6 6

4 フルオロベンズアルデヒドと1 (t プトキシカルボニル)ビペラジンのNMP溶液に炭酸カリウムを加え加熱した。以下常法により後処理精製して、4 [4 (t プトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]ベンズアルデヒドを得た。NMR1: 9.80 (1H.s), 3.37 3.40 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 6 7

参考例 6 6 と同様にして、2 クロロ 3 (4 t プトキシカルボニルビペラジン 1 イル)ビラジンを得た。NMR1: 7.91 (1H.d, J=2.4Hz), 3.58 3.61 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 6 8

30

参考例 6 6 と同様にして、1 (4 アセチル 2 クロロフェニル) 4 (t プトキシカルボニル)ビペラジンを得た。NMR1: 7.07 (1H.d, J=8.8Hz), 3.08 3.12 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 6 9

参考例 6 6 と同様にして、6 [4 (t プトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]ピリジン 3 カルバルデヒドを得た。NMR1: 9.80 (1H.s), 3.54 3.58 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 7 0

参考例 6 6 と同様にして、6 [4 メチルビペラジン 1 イル]ピリジン 3 カルバルデヒドを得た。NMR1: 9.78 (1H.s), 6.66 (1H.d, J=8.0Hz), 2.35 (3H.s)。

参考例 7 1

150°Cで溶融させたビペラジンに2 クロロベンゾチアゾールを加え1時間して。以下常法により後処理精製して、(ベンゾチアゾール 2 イル)ビペラジンを得た。F: 220.

40

【0059】

参考例 7 2

60%水素化ナトリウムとTHF混合物に、0°C冷却下、ジエチルホスホノ酢酸エチルを滴下し、更に4 [4 (t プトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]ベンズアルデヒドを滴下しした。以下常法により後処理精製して、3 {4 [4 (t プトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]フェニル}アクリル酸エチルを得た。更に後記参考例 9 4 と同様にして、3 {4 [4 (t プトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]フェニル}プロパン酸エチルを得た。NMR1: 4.12 (2H.q, J=7.2Hz), 2.87 (2H.t, J=7.6Hz), 1.48 (9H.s)。

参考例 7 3

50

参考例 7 2 と同様にして、3 {6 [4 (*t* プトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]ビリジン 3 イル}アロパン酸エチルを得た。NMR1: 6.60 (1H, d, J=8.8Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.56 (2H, t, J=7.6Hz)。

## 参考例 7 4

参考例 7 2 と同様にして、(±) *trans* 3 {4 [1 (*t* プトキシカルボニル) 2.5 ジメチルビペラジン 4 イル]フェニル}アロパン酸エチルを得た。EI: 390。

【0060】

## 参考例 7 5

参考例 4 9 及び後記製造例 5 と同様の方法により、3 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェニル)アロパン酸エチルを得た。NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz)。

10

## 参考例 7 6

参考例 7 5 と同様にして、5 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}フェニル)ペンタン酸エチルを得た。NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.81 (2H, t, J=7.2Hz)。

## 参考例 7 7

参考例 7 5 と同様にして、3 (6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}ビリジン 3 イル)アロパン酸エチルを得た。NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.84 (2H, t, J=7.6Hz)。

## 参考例 7 8

20

6 クロロニコチン酸メチルとビペラジンのDMSO溶液を油浴温度120°Cで加熱して、6 ビペラジン 1 イルニコチン酸メチルを得た。F: 222。

## 参考例 7 9

2 ニトロ 5 フルオロフェノールより参考例 2 5 及び参考例 6 6 と同様の反応により、1 (3 ペンジルオキシ 4 ニトロフェニル) 4 (*t* プトキシカルボニル)ビペラジンを得た。NMR1: 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 5.22 (2H, s), 1.49 (9H, s)。

【0061】

## 参考例 8 0

1 (3 ペンジルオキシ 4 ニトロフェニル) 4 (*t* プトキシカルボニル)ビペラジンのメタノール THF混合溶液にパラジウム炭素を加え水素雰囲気下で還元した。以下常法により後処理精製して得られた2 アミノ 5 [1 (*t* プトキシカルボニル)ビペラジン 4 イル]フェノールのメタノール溶液にオルトキ酸メチル、P トルエンスルホン酸を加え加熱して、以下常法により後処理精製して、6 (4 *t* プトキシカルボニルビペラジン 1 イル)ペンソオキサゾールを得た。NMR1: 7.97 (1H, s), 3.15 3.19 (4H, m), 1.49 (9H, s)。

30

## 参考例 8 1

4.6 クロロビリミジンより参考例 6 0 及び参考例 4 9 と同様の方法により、4 クロロ 6 ビペラジン 1 イルビリミジンを得た。F: 199。

## 参考例 8 2

N-ペンジルイミノニ酢酸をTHF中、CDI及び5 アミノインドールと反応させ、4 ペンジル 1 (1H インドール 5 イル)ビペラジン 2.6 ジオンを得、次いでTHF中、水素化リチウムアルミニウムと反応させた。得られた化合物のエタノール溶液に濃塩酸、水酸化パラジウムを加え、3気圧の水素雰囲気下65時間反応させて、5 ビペラジン 1 イル 1H インドールを得た。EI: 201。

40

## 参考例 8 3

4 (2 クロロビリミジン 4 イル)ビペラジン 1 カルボアルデヒド及び2 (ジメチルアミノ)エタノールをカリウム*t* プトキシド存在下、DMF中反応して得られた化合物を、メタノール中に炭酸カリウム存在下、80°Cで24時間反応させ、N,N ジメチル N [(4 ビペラジン 1 イルビリミジン 2 イル)オキシ]エチルアミンを得た。F: 252。

【0062】

## 参考例 8 4

50

4 [4 (t アトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]ベンズアルデヒド及び[3 (エトキシカルボニル)プロピル]トリフェニルホスホニウムプロミドを、THF中 t アトキシカリウム存在下反応させ、5 {4 [4 (t アトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]フェニル} 4 ベンテン酸エチルを得、次いで、後記参考例 9 4 と同様にして、5 {4 [4 (t アトキシカルボニル)ビペラジン 1 イル]フェニル}ベンタン酸エチルを得た。NMR1: 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.31 (2H, t, J=7.2Hz), 1.48 (9H, s).

## 参考例 8 5

参考例 8 4 と同様にして、5 {6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}ビリジン 3 イル}ベンタン酸エチルを得た。NMR1: 8.02 (1H, d, J=2.4Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 1.48 (9H, s). 10

## 参考例 8 6

参考例 8 4 と同様にして、(±) trans 1 (t アトキシカルボニル) 4 [4 (4 エトキシカルボニル)フェニル] 2.5 ジメチルビペラジンを得た。FN: 417.

## 参考例 8 7

2 プロモ 6 ヨードビリジン 3 オールを炭酸カリウム及び臭化ベンジルと反応させ、3 (ベンジルオキシ) 2 プロモ 6 ヨードビリジンを得、次いで、参考例 4 5、製造例 4 3、製造例 5 及び参考例 9 4 と同様に順次処理して、6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}ビリジン 3 オールを得た。F: 421.

## 【0063】

## 参考例 8 8

2 プロモ 6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル}ビリジン 3 オールのDMF溶液に60%水素化ナトリウム及び4 プロモブタン酸エチルを加え室温で1時間反応させた。以下常法により後処理精製して、4 [(2 プロモ 6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル} 3 ビリジル)オキシ]ブタン酸エチルを得た。F: 535. 20

## 参考例 8 9

4 (2 クロロビリミジン 4 イル)ビペラジン 1 カルボアルデヒド及びベンジルアルコールより、参考例 8 3、製造例 5、参考例 9 4 及び参考例 8 8 と同様の方法により順次処理して、4 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル} 2 オキソ 1.2 ジヒドロビリミジン 1 イル)ブタン酸エチルを得た。F: 536. 30

## 参考例 9 0

4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル] 1 (4 ヒドロキシフェニル)ビペラジンに1.2 ジプロモエタン、2M 水酸化ナトリウム水溶液、テトラ n プチルアンモニウム硫酸水素塩及び水を加え、60°Cで した。反応液を冷却後、水及びクロロホルムを加え、不溶物を 去した。以下常法により後処理精製して、1 [4 (2 プロモエトキシ)フェニル] 4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジンを得た。F: 526.

## 【0064】

## 参考例 9 1

2.5 ジプロモビリジン及び2 (ジメチルアミノ)エタノールのDMF溶液にカリウム t アトキシドを加え、油浴温度100°Cで3時間 して、N {2 [(5 プロモビリジン 2 イル)オキシ]エチル} N,N ジメチルアミンを得、更に参考例 5 5 と同様にして、N,N ジメチル N {2 [(5 ビペラジン 1 イルビリジン 2 イル)オキシ]エチル}アミンを得た。F: 251. 40

## 参考例 9 2

2 (ベンジルオキシ) 6 プロモナフタレンを用い、参考例 4 5、製造例 4 3 及び製造例 5 と同様に順次処理して、1 [6 (ベンジルオキシ) 2 ナフチル] 4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジンを得た。この化合物をトリフルオロ酢酸に溶解し、氷冷下ベンタメチルベンゼンを加え、室温で2時間、更に油浴温度40°Cで2時間して、6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル]ビペラジン 1 イル} 2 ナフトールを得た。F: 470. 50

## 参考例 9 3

6 ピリジン 3 カルボキサルテヒドのジオキサン溶液に酢酸パラジウムトリフェニルホスフィン、アクリル酸メチル及び炭酸セシウムを加え加熱還流した。以下常法により後処理精製して、3 (5 ホルミルピリジン 2 イル)アクリル酸メチルを得た。NMR: 10.13 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=15.6Hz), 3.85 (3H, s)。

## 【0065】

## 参考例 9 4

3 (5 ホルミルピリジン 2 イル)アクリル酸メチルの酢酸エチル エタノール溶液にパラジウム炭素を加え水素雰囲気下 した。以下常法により後処理精製して、3 (5 ホルミルピリジン 2 イル)プロパン酸メチルを得た。NMR: 10.29 (1H, s), 3.68 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.2Hz)。

## 参考例 9 5

(±) trans 4 (2.5 ジメチルビペラジン 1 イル)ベンズアルデヒドのアセトニトリル溶液にジ(t-ブトキシカルボニル)ジカルボネート及び4 ジメチルアミノピリジンを加え した。以下常法により後処理精製して、(±) trans 1 (t-ブトキシカルボニル) 4 (4 ホルミルフェニル) 2.5 ジメチルビペラジン 1 カルボン酸 t-ブチルを得た。F: 319。

## 参考例 9 6

フルオロ 4 ニトロベンゼン及び(±) trans 2.5 ジメチルビペラジンのNMP溶液を油浴温度120°Cで3時間 して、(±) trans 2.5 ジメチル 1 (4 ニトロフェニル)ビペラジンを得、更に製造例5と同様にして、(±) trans 1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチル 4 (4 ニトロフェニル)ビペラジンを得た。F: 477。

## 参考例 9 7

6 クロロキノリン 1 オキシドの無水酢酸溶液に、3 オキソ酷酸メチルを加え、油浴温度40°Cで30分間 し、得られた化合物を10%塩酸に加え室温で反応させ、(6 クロロキノリン 2 イル)酢酸メチルを得た。この化合物を更に、参考例45、製造例43及び製造例5と同様に順次処理して、6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] ビペラジン 1 イル}キノリン 2 イル]酢酸メチルを得た。F: 527。

## 参考例 9 8

後記製造例10と同様にして、4 [N (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] ビペラジン 1 イル}フェニル) N メチルアミノ]アタン酸 エチルを得た。F: 547。

## 【0066】

## 製造例 1

2 オキソ 3 フェニルビペラジン 740 mgのTHF 20 ml溶液に水素化リチウムアルミニウム 638 mgを加え、3時間加熱還流した。反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を反応液中にケルがなくなるまで加え、しばらく した後不溶物を 去した。溶媒を留去して得た粗製の2 フェニルビペラジンを、6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 500 mgのTHF 20 ml溶液に加え、更にWSC塩酸塩 556 mg及びHOEt 260 mgを加え、室温で2日間 した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、無色無定型結晶(670 mg)を得た。この化合物をエタノールに溶解し、フマル酸 192 mgを加えてフマル酸塩とした後、エタノール 酢酸エチルから再結晶を行って、2 (3.4 ジメトキシフェニル) 6 (3 フェニルビペラジン 1 カルボニル)ピリジン 0.5 フマル酸塩 607 mgを無色結晶として得た。

## 製造例 2

6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 500 mgのTHF 20 ml溶液に氷冷下、塩化オキサリル0.18 ml及びDMF 1滴を加えた。30分 後、反応液を、4 (4 メトキシフェニル)ビペラジン 370 mgのピリジン 10 ml溶液に氷冷下滴下した。室温まで昇温して更に30分 した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマト 50

グラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、更に酢酸エチル アセトニトリルから再結晶を行い、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (4 メトキシフェニル)ピペラジン 370 mgを無色結晶として得た。

## 【0067】

## 製造例3

4 [4 (2 ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピペラジン 1 カルボン酸  $\tau$  プチル 0.62 g を4M塩化水素／酢酸エチル溶液 15 ml中反応させた。溶媒を留去して得られた粗生成物 0.86 gのDMF 15 ml溶液に、WSC塩酸塩 0.34 g、HOBr 0.24 g及び6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 0.41 gを加え、室温下65時間反応させた。更にWSC塩酸塩 0.34 g、HOBr 0.24 g及びトリエチルアミン 0.50 mlを加え、室温下8.5時間 した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製後、得られた化合物をシュウ酸 106 mgにより造塩し、再結晶(エタノール)して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 [4 (2 ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピペラジン ニシュウ酸塩 253 mgを淡黄色結晶として得た。

10

## 製造例4

1 ベンジル 4 ベンゾイルピペリジン 4.50 gのピリジン 50 ml溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 3.00 gを加え、油浴温度80°Cで1時間 した。室温まで冷却後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製後、得られた化合物をシュウ酸 106 mgにより造塩し、再結晶(エタノール)して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 [4 (2 ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピペラジン ニシュウ酸塩 253 mgを淡黄色結晶として得た。

20

## 【0068】

## 製造例5

6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 1.20 g、フェニル(ピリジン 4 イル)メチルアミン 850 mgのDMF 20 ml溶液に、WSC塩酸塩 960 mg、HOBr 800mg及びトリエチルアミン 0.72 mlを室温で加えた。2時間 後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、更に酢酸エチルから再結晶を行い、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [フェニル(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 620 mgを無色結晶として得た。

30

## 製造例6

6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 500 mgのTHF 5 ml溶液に塩化オキサリル 0.34 ml及び触媒量のDMFを加え、室温で1時間 した。反応液の溶媒を留去し、残 をアセトニトリル 10 ml溶液とし、2.2 ジフェニルグリシン 440 mg、トリエチルアミン 0.80 ml及び4 (ジメチルアミノ)ピリジン 24 mgを加え、室温で16時間 した。不溶物を 取し、エタノールで洗浄して、無色結晶(199 mg)を得た。この化合物に1M塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた粗結晶をアセトニトリル及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、{[6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]アミノ}(ジフェニル)酢酸 119 mgを無色結晶として得た。

40

## 【0069】

50

## 製造例 7

6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 ベンジルオキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 5.25 g をトリフルオロ酢酸 40 ml に溶解させ、ベンタメチルベンゼン 4.39 g と室温～50°C で 5 日間 した。反応液を留去後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム エタノール)で精製して、更に再結晶(2 アロバノール)して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 ヒドロキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 1.028 g を無色結晶として得た。

## 製造例 8

6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 ヒドロキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 0.25 g を DMF 5 ml に溶解させ、炭酸カリウム 0.15 g 存在下、ヨウ化メチル 40 ml と室温で 5 時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、得られた化合物を 4M 塩化水素／酢酸エチル溶液で処理し造塩した後、再結晶(エタノール)して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 メトキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド一塩酸塩 157 mg を無色結晶として得た。

## 【0070】

## 製造例 9

N (1 ベンジル 4 フェニルピベリジン 4 イル) 6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド 250 mg のクロロエタン 3 ml 溶液に、クロロギ酸 1 クロロエチル 0.18 ml を室温で加えた。30分 した後、溶媒を留去し、メタノール 10 ml を加え 30 分 した。3M 塩酸を加えエーテルで洗浄後、1M 水酸化ナトリウムで塩基性とした。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製して得た生成物(150 mg)をメタノールに溶解し、フマル酸 40 mg を加え溶媒を留去した。得られた粗結晶をアセトニトリル エタノールから再結晶して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N (4 フェニルピベリジン 4 イル)ピリジン 2 カルボキサミドの一フマル酸塩 1.5 水和物 53 mg を無色結晶性固体として得た。

## 製造例 10

6 (3.4 ジメトキシフェニル) N (4 フェニルピベリジン 4 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 500 mg のメタノール 10 ml 溶液に、35% ホルマリン水溶液 0.5 ml、酢酸 0.5 ml 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 300 mg を加えた。30分 後、更にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 100 mg を加え、30分 した。1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール アンモニア水)で精製して得た生成物(440 mg)をメタノールに溶解し、フマル酸 120 mg を加え、溶媒を留去した。アセトニトリル エタノールから再結晶して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N (1 メチル 4 フェニルピベリジン 4 イル)ピリジン 2 カルボキサミド一フマル酸塩 390 mg を無色結晶として得た。

## 【0071】

## 製造例 11

N [2 (トリメチルシリル)エトキシカルボニル] 1 ベンジル 4 メチル 4 ピベリジルアミン 1.35 g の 1.4 ジオキサン 15 ml 溶液に、1M フッ化テトラブチルアンモニウム／THF 溶液 5.0 ml を加え、油浴温度 70°C で 13 時間 した。更に 1M フッ化テトラブチルアンモニウム／THF 溶液 2.0 ml を加え、油浴温度 70°C で 1 日間 した。反応液の溶媒を留去して得られた残 に酢酸エチルを加え、1M 塩酸水溶液で抽出した。水層を炭酸水素ナトリウムで中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、粗製の 1 ベンジル 4 メチルピベリジン 4 イルアミンを得た。この化合物を

10

20

30

40

50

用い、以下、製造例1に記載のアミド化反応と同様にして、N(1ペンジル4メチル4ビペリジル)6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボキサミド-シユウ酸塩450mgを無色結晶として得た。

#### 製造例1 2

1ペンジルN(ペンジルオキシカルボニル)4(モルホリン4イルカルボニルメチル)ビペリジン4イルアミン800mgのエタノール20ml溶液に、10%バラジウム炭素80mg及び辛酸アンモニウム300mgを加え、油浴温度70°Cで17時間した。反応液から不溶物を去し、溶媒を留去して、粗製の1ペンジル4(モルホリン4イルカルボニルメチル)ビペリジン4イルアミン549mgを淡黄色油状物として得た。水素化リチウムアルミニウム400mgとTHF10ml混合物の加熱還流下に、得られた化合物のTHF5ml溶液を滴下し、そのまま30分間加熱還流した。反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を反応液中にゲルがなくなるまで加え、しばらく後不溶物を去した。溶媒を留去して粗製の1ペンジル4[2(モルホリン4イル)エチル]ビペリジン4イルアミン427mgを淡黄色油状物として得た。  
10

6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸360mgのTHF5ml溶液に、塩化オキサリル0.25ml及び触媒量のDMFを加え、室温で15分間した。溶媒を留去して得られた残をTHF10mlに溶解し、先に得られた1ペンジル4[2(モルホリン4イル)エチル]ビペリジン4イルアミン及びトリエチルアミン0.50mlを加え、室温で14時間した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、黄色無定型結晶(415mg)を得た。この化合物をメタノールに溶解し、フマル酸176mgを加えてフマル酸塩とした後、イソプロパノールから再結晶して、N[1ペンジル4[[2(モルホリン4イル)エチル]ビペリジン4イル]6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボキサミドニフマル酸塩一水和物364mgを無色結晶として得た。  
20

#### 【0072】

#### 製造例1 3

1ペンジル4[[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]アミノ]ビペリジン4カルボン酸メチル1.70gのTHF30ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム500mgを加えた。油浴温度70°Cでメタノール5mlを滴下し30分した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、更に再結晶(イソプロピルエーテル酢酸エチル)して、N(1ペンジル4ヒドロキシメチルビペリジン4イル)6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボキサミド720mgを無色結晶として得た。  
30

#### 製造例1 4

6(3.4ジメトキシフェニル)N(4フェニルビペリジン4イル)ピリジン2カルボキサミド0.18gをDMF3.5ml中、炭酸セシウム140mgの存在下、酢酸(2クロロメチル)フェニル70mgと室温にて20時間反応させた。常法により後処理をして得た粗生成物をTHF10ml中、1M水酸化ナトリウム水溶液3mlと室温~50°Cで16.5時間反応させた。反応液を1M塩酸水溶液で中性にした後、炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを約8とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン酢酸エチル)で精製し、更に再結晶(エタノールジエチルエーテル)して、6(3.4ジメトキシフェニル)N[1(2ヒドロキシベンジル)4フェニル4ビペリジル]ピリジン2カルボキサミド一水和物85mgを無色結晶として得た。  
40

#### 【0078】

#### 製造例1 5

6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボン酸500mgのTHF10ml溶液に、CDI373mgを加え、油浴温度60°Cで1時間した。反応液に0ペンジルヒドロキシルアミン塩  
50

酸塩 367 mg 及びトリエチルアミン 0.32 ml を加え、油浴温度 60°C で 3 時間 した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル)で精製し、更に酢酸エチル ジイソアロビルエーテルから再結晶して、N ベンジルオキシ 6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド 566 mg を無色結晶として得た。

## 製造例 16

N ベンジルオキシ 6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド 400 mg のベンゼン 10 ml 溶液に、10% パラジウム炭素 50 mg 及びシクロヘキセン 5 ml を加え、油浴温度 80°C で 4 時間 した。不溶物を去し、溶媒を留去して得られた残 をエタノール 10 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 40 mg 及びキ酸アンモニウム 150 mg を加え、油浴温度 70°C で 2 時間 した。不溶物を去し、溶媒を留去して得られた残 に酢酸エチルを加え、1M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を 1M 塩酸水溶液で pH 4 に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残 をアセトニトリルから再結晶して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N ヒドロキシピリジン 2 カルボキサミド 108 mg を微茶褐色結晶として得た。

## 【0074】

## 製造例 17

6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [フェニル(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 1.00 g のジクロロメタン 10 ml 溶液に、氷冷下でクロロ過安息香酸 400 mg を加え氷冷下 30 分 した。更に、m クロロ過安息香酸 400 mg を加え、30 分 した。更に、m クロロ過安息香酸 400 mg を加えた後、室温まで昇温し 30 分 した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、次いで、アセトニトリル 酢酸エチルから再結晶して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [フェニル(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 1.25 g を無色結晶として得た。

## 製造例 18

(N [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] N (1,2,3,4 テトラヒドロオフタレン 1 イル)アミノ)酢酸メチル 620 mg のメタノール 10 ml 溶液に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml 及び THF 10 ml を加え、室温で 16 時間 した。反応液に 1M 塩酸水溶液 3 ml を加え、溶媒を留去した。残 を水で洗浄し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶を行い、(N [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] N (1,2,3,4 テトラヒドロオフタレン 1 イル)アミノ)酢酸 472 mg を無色結晶として得た。

## 【0075】

## 製造例 19

シクロペントノン 0.50 ml の酢酸 5 ml 溶液に 2 メトキシエチルアミン 0.32 ml 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 1.20 g を加え、室温で 30 分間 した。反応液にトルエンを加え、溶媒を留去し、得られた残 に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗製の N (2 メトキシエチル)シクロペニチルアミンと、6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 400 mg を用い、製造例 5 と同様の方法により、N シクロペニチル 6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド 215 mg を無色油状物として得た。

## 製造例 20

2 クロロ 6 (4 t アトキシカルボニルビペラジン 1 イル)ピラジン 0.71 g を 4M 塩酸 酢酸エチル溶液 15 ml 中、室温下 7 時間 した。溶媒を留去し、2 クロロ 6 (ビペラジン 1 イル)ピラジン 塩酸塩の粗生成物を得た。得られた粗生成物と 6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 0.62 g を製造例 5 と同様の方法により、2 クロロ 6 (4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル)ピラジン 594 mg を淡

10

20

30

40

50

黄色結晶として得た。

【0076】

製造例21

1 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル] 4 (ピリジン 4 イル)ピペラジン 353 mgのジクロロメタン 10 ml溶液に、mクロロ過安息香酸 195 mgを加え5°Cで1時間した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、次いで硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、次いで再結晶(エタノール 酢酸エチル)して、1 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル] 4 (1オキシドピリジン 4 イル)ピペラジン 1.5水和物 294 mgを淡黄色結晶として得た。

10

製造例22

1 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル] 4 (4ニトロフェニル)ピペラジン 2.5 gのエタノール 70 ml及び水 25 ml混合溶液に塩化アンモニウム 0.15 gと還元鉄 3.1 gを加え、2時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて過し、液を減圧濃縮し、得られた残に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、更にアセトニトリル 酢酸エチルより結晶化させ、1 [6 (3.4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル] 4 (4アミノフェニル)ピペラジン 2.1 gを淡桃色結晶として得た。

20

【0077】

製造例23

6プロモ 2.3ジヒドロ 1.4ベンゾジオキシン 500 mgのTHF 10 ml溶液に 78°Cで 1.6 M nブチルリチウム/nヘキサン溶液 1.75 mlを加えた。78°Cで1時間した後、ホウ酸トリメチル 0.78 mlを加え徐々に室温に昇温しながら 15時間した。反応液の溶媒を留去し、残をジメトキシエタン 10 mlに溶解し、エタノール 2 ml、N(インダン 1 イル) 6プロモピリジン 2カルボキサミド 500 mg、酢酸バラジウム(II) 30 mg、トリフェニルホスフィン 150 mg及び炭酸ナトリウム 385 mgの水 2 ml溶液を加え、5時間加熱還流した。不溶物を去後、溶媒を留去して得られた残に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル)で精製し、更に酢酸エチル ジイソアロビルエーテルから再結晶して、6(2.3ジヒドロ 1.4ベンゾジオキシン 6 イル) N(インダン 1 イル)ピリジン 2カルボキサミド 320 mgを無色結晶として得た。

30

製造例24

6(4ヒドロキシ 3メトキシフェニル) Nインダン 1 イルピリジン 2カルボキサミド 320 mgのDMF 5 ml溶液に、氷冷下、(2クロロエチル)ジメチルアミン塩酸塩 200 mg及び60%水素化ナトリウム 91 mgを加え、油浴温度 80°Cで 1.5 日間した。溶媒を留去し、得られた残に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム～クロロホルム メタノール)で精製し、茶褐色油状物 106 mgを得た。この化合物をエタノール 2 mlに溶解し、フマル酸 28 mgを加えてフマル酸塩とした後、エタノール 酢酸エチルから再結晶して、6 [4 (2ジメチルアミノエトキシ) 3メトキシフェニル] Nインダン 1 イルピリジン 2カルボキサミド フマル酸塩 104 mgを無色結晶として得た。

40

【0078】

製造例25

6(4ヒドロキシ 3メトキシフェニル) Nインダン 1 イルピリジン 2カルボキサミド 310 mgの2ブタノン 10 ml溶液に、3クロロメチルピリジン塩酸塩 170 mg及び炭酸カリウム 276 mgを加え、油浴温度 60°Cで 13 時間し、更に油浴温度 80°Cで 1 日間した。反応液の溶媒を留去し、得られた残に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和

50

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル～クロロホルム メタノール)で精製し、更に酢酸エチル ジイソプロピルエーテルから再結晶して、N インダン 1 イル 6 [3 メトキシ 4 (ピリジン 3 イルメトキシ)フェニル]ピリジン 2 カルボキサミド 110 mgを無色結晶として得た。

## 製造例 2-6

6 (3 ヒドロキシ 4 メトキシフェニル) N (インダン 1 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 360 mgのTHF 10 ml及びDMF 10 ml溶液にプロモ酢酸エチル 120 mg及び炭酸カリウム 690 mgを加え、50°Cで5時間 した。溶媒を留去後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗生成物のエタノール 10 ml溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液 7 mlを加え室温で2時間反応させた。反応液に1M塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 を酢酸エチル ジエチルエーテルから再結晶して、[5 [6 (インダン 1 イルカルバモイル)ピリジン 2 イル] 2 メトキシフェノキシ]酢酸 245 mgを無色結晶として得た。

10

## 【0079】

## 製造例 2-7

6 (3 ヒドロキシ 4 メトキシフェニル) N (インダン 1 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 360 mgのTHF 10 ml及びDMF 10 ml溶液に塩化2ジメチルアミノエチル塩酸塩 144 mg及び炭酸カリウム 690 mgを加え、50°Cで5時間 した。溶媒を留去後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をジエチルエーテルで結晶化させた後、エタノール ジエチルエーテルから再結晶して、6 [3 (2 ダミノエチルアミノエトキシ) 4 メトキシフェニル] N (インダン 1 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 110 mgを無色結晶として得た。

20

## 製造例 2-8

6 (3 アミノ 4 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 1.0 0 gのピリジン 15 ml溶液に、氷冷下、塩化アセチル 0.22 mlの塩化メチレン 5 ml溶液を加えた。室温で1.5時間 後、溶媒を留去し、残 に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をエタノールから再結晶して、6 (3 アセチルアミノ 4 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 829 mgを無色結晶として得た。

30

## 【0080】

## 製造例 2-9

6 (3 エチル 4 ピニルフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 205 mgのエタノール 5 ml溶液に、10%パラジウム炭素 30 mgを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で17時間 した。不溶物を 去し、溶媒を留去し得られた残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル)で精製して、6 (3,4 ジエチルフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 186 mgを無色油状物として得た。

## 製造例 3-0

6 (3 アミノ 4 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 0.7 5 gのエタノール 10 ml溶液に、1H ベンゾトリアゾール 1 メタノール 312 mgを加え、室温下19時間 した。析出した黄色固体を 取し、THF 5 mlに懸濁させ、水素化ホウ素ナトリウム 74 mgを加えた。室温下1.5時間激しく 後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル)で精製し、得られた化合物をエタノール中でシュウ酸塩として、N インダン 1 イル 6 (4 メトキシ 3 メチルアミノフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド 一シュウ酸塩 - 水和物 30 mgを無色結晶として得た。

40

## 【0081】

## 製造例 3-1

50

6(4メトキシ3ニトロフェニル)Nインダン1イルピリジン2カルボキサミド0.379のTHF5ml及びメタノール5ml溶液に、10%バラジウム炭素0.409を加え、水素雰囲気中で<sup>10</sup>した。65mlの水素消費後、37%ホルムアルデヒド水溶液1.96ml及び酢酸3mlを加え、水素雰囲気下室温にて<sup>10</sup>した。反応液をセライト過し、液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残<sup>10</sup>に4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、溶媒を留去して得られた残<sup>10</sup>を熱ジイソアロビルエーテルで洗浄して、6(4メトキシ3ジメチルアミノフェニル)Nインダン1イルピリジン2カルボキサミド-塩酸塩二水和物101mgを淡褐色結晶として得た。

## 製造例32

1[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン-塩酸塩327mgのエタノール6ml溶液に、トリエチルアミン0.28ml及び2.4ジクロロピリミジン148mgを加え、油浴温度90℃で2時間<sup>10</sup>した。溶媒を留去後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残<sup>10</sup>をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、更にアセトニトリル/ジイソアロビルエーテルから再結晶して、2クロロ4{6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル}ビペラジン1イル}ピリミジン-水和物70mgを無色結晶として得た。

## 【0082】

## 製造例33

4{4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル}安息香酸171mgのTHF5ml溶液にCDI68mgを加え、60℃で<sup>20</sup>した。次にCDI52mgを2回に分けて加え、合計24時間60℃で<sup>20</sup>した。反応液を室温まで冷却後、アンモニア水0.25mlを加え、6時間室温で<sup>20</sup>し、更にアンモニア水0.5mlを加え、室温で<sup>20</sup>した。析出した粗結晶を取し、メタノール/THFから再結晶して、4{4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル}ベンザミド68mgを無色結晶として得た。

## 製造例34

4{4{4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル}フェニルカルバモイル}ビペリジン1カルボン酸ベンゾイル159mgのエタノール8mlとTHF8mlの混合溶液にアルゴン雰囲気下、10%バラジウム炭素18mgを加えた。常圧水素雰囲気下、2時間室温で<sup>30</sup>後、セライトを用いて過し、液を減圧濃縮した。残<sup>30</sup>をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水)で精製し、アセトニトリルから結晶化して、4{4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル}ビペリジン4カルボキシアニリド70mgを無色結晶として得た。

## 【0083】

## 製造例35

1(ベンゾフラン5イル)4(tブロキシカルボニル)ビペラジン1.209のクロロホルム5ml溶液に0℃でトリフルオロ酢酸5mlを加え、室温に昇温した後1時間<sup>40</sup>した。1M水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた1(ベンゾフラン5イル)ビペラジン910mgのうち、500mgを用い、以下製造例5と同様にして、1(ベンゾフラン5イル)4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン420mgを無色結晶として得た。

## 製造例36

1(4アミノフェニル)4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン355mgのDMF3ml溶液に、1クロロ2(2クロロエトキシ)エタン130mg、ヨウ化ナトリウム77mg及び炭酸カリウム249mgを加え、100℃で一晩<sup>50</sup>した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残<sup>50</sup>をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、エタノール/ジエチルエーテルから

結晶化して、4(4[4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル]フェニル)モルホリン210mgを黄色結晶として得た。

#### 【0084】

##### 製造例87

1(4アミノフェニル)4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン211mgのTHF2.5ml溶液に、メタンスルホニルクロリド63.5mg及びトリエチルアミン76.8μlを加え、室温下一晩した。更にメタンスルホニルクロリド79mg及びトリエチルアミン103μlを2回に分けて加え、3時間室温でした。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、酢酸エチルジイソプロピルエーテルから結晶化して、4(4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)メタンスルホニアリド175mgを淡紫色結晶として得た。

##### 製造例88

[4(4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)ベンゾイル]アミノ]酢酸エチル233mgに濃塩酸0.8mlを加え、室温下一晩した。反応液を減圧下濃縮後、2アロバノールジイソプロピルエーテルから結晶化して、[(4[4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)ベンゾイル]アミノ]酢酸塩を取した。液を減圧下濃縮し、残をヘキサンから結晶化して、[(4[4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)ベンゾイル]アミノ]酢酸1水和物88mgを淡茶褐色結晶として得た。

10

20

30

#### 【0085】

##### 製造例89

2.5ジクロロピラジン1.51gのNMP7.5ml溶液に1(tブトキシカルボニル)ビペラジン2.00g及び炭酸カリウム2.00gを加え100℃で1時間加熱した。室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、2.73gの2クロロ5(4tブトキシカルボニルビペラジン1イル)ビラジンを得た。これを用いて以下製造例85と同様にして、2クロロ5(4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)ビラジンを無色結晶として得た。

##### 製造例40

2クロロ4(4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)ピリミジン1水和物460mgのメタノール20ml溶液に、10%バラジウム炭素150mgを加え、常圧水素雰囲気下、室温で23時間した。不溶物を去し、溶媒を留去し得られた残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、更にアセトニトリルジイソプロピルエーテルから再結晶して、4(4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)ピリミジン83mgを無色結晶として得た。

40

#### 【0086】

##### 製造例41

4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]1(4ヒドロキシフェニル)ビペラジン297mgに、[1.8]ジオキソラン2オン623mg、炭酸カリウム147mgを加え、100℃で1時間半した。室温まで冷却後、反応液に水を加えさらに1M塩酸を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、酢酸エチルから再結晶して、2(4[4[6(3.4ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ビペラジン1イル)フェノキシエタノール41mgを淡黄色結晶として得た。

##### 製造例42

50

6 [4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}ピリジン 3 オール 213 mg の DMF 5 ml 溶液に、氷冷下、(2 クロロエチル)ジメチルアミン 塩酸 塩 81 mg 及び 60% 水素化ナトリウム 43 mg を加えた。油浴温度 70°C で 1 時間 後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム～クロロホルム メタノール)で精製して得た生成物(110 mg)をエタノールに溶解し、シュウ酸 40 mg を加えシュウ酸塩とした後、エタノールから再結晶して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 [5 (2 ジメチルアミノエトキシ) 2 ピリジル]ピペラジン 2 シュウ酸塩 81 mg を無色結晶として得た。

【0087】

10

## 製造例 4 3

4 [2 (4 [4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)エチル]ピペラジン 1 カルボン酸 t プチル 270 mg のクロロホルム 8 ml 溶液に 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 0.427 ml を加え、2 日間室温で した。次にクロロホルム 2 ml と 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 1 ml を加え、室温で一晩 した。反応液にエタノールを加え、粗結晶を取り、メタノールから再結晶して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 [4 (2 ピペラジン 1 イルエトキシ)フェニル]ピペラジン 4 塩酸塩 8 水和物 114 mg を淡黄色結晶として得た。

## 製造例 4 4

(±) trans 1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチル 4 (4 ニトロフェニル)ピペラジン 1.42 g のエタノール 87 ml 及び水 18 ml 混合溶液に塩化アンモニウム 0.16 g と還元鉄 1.66 g を加え、0.5 時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて過し、液を減圧濃縮し、得られた残 に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、得られた化合物を 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し造塩後、溶媒を留去した。残 を酢酸エチルで洗浄して、(±) trans 4 [4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチルピペラジン 1 イル]アニリン 2 塩酸塩 2 水和物 58.2 mg を淡黄色結晶として得た。

製造例 4 5～217

20

上記製造例の方法と同様にして、後記表 1～17 に示す製造例 4 5～217 の化合物をそれぞれ得た。製造例 1～217 の化合物の構造及び物理化学的データを表 1～17 に示す。

【0088】

## 実施例 5 (化合物 A の α 型結晶の製造)

粗製の 4 [4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル]フェニル)モルホリン(化合物 A) 5.0 g に酢酸エチル 60 ml を加え、 下に還流温度付近まで加熱し溶解した。次いで、活性炭 1.0 g を加え、更に 後、 過した。残 を酢酸エチル 5 ml で洗浄した。 液を加熱し析出した結晶を溶解後、放冷し、30°C で終夜 し、更に冷却し 0°C で 4 時間 した。析出した結晶を取り、減圧乾燥して、α 型結晶 3.97 g を得た。

40

## 実施例 6 (化合物 A の β 型結晶の製造)

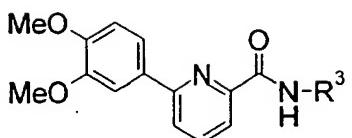
粗製の化合物 A 2.5 g にメタノール 13 ml 及びアセトン 8 ml を加え、 下に還流温度付近まで加熱し溶解した。次いで、活性炭 0.5 g を加え、更に 後、 過した。残 をメタノール 3 ml で洗浄した。 液を加熱し析出した結晶を溶解後、 しながら種晶として α 型結晶を少量加えた。 下、徐々に冷却し 0°C で終夜 し析出した結晶を取り、メタノールで洗浄後、減圧乾燥して α 型結晶と β 型結晶の結晶混合物 1.95 g を得た。得られた結晶混合物の 1.0 g を用い、メタノール 5 ml 及びアセトン 2 ml を加え、45°C で 12 時間、次いで 20°C で 12 時間、更に 1°C で 12 時間 した。結晶を取り、メタノールで洗浄後、減圧乾燥して、β 型結晶 0.9 g を得た。

50

**実施例7 (化合物Aの $\beta$ 型結晶の製造)**

化合物A 380.10 gにエタノール2680 ml、酢酸エチル980 mlを加えた。下に還流温度付近まで加熱、溶解し、熱時過した。紙及び過器を酢酸エチル100 mlで洗浄し、先の液と合した。液を加熱し析出した結晶を溶解後、65~70°Cにしながら種晶として $\beta$ 型結晶を少量加えた。徐々に冷却後、40°Cで終夜過した、更に徐々に冷却後、0°Cで終夜過した。析出した結晶を取り、エタノールで洗浄後、減圧乾燥して、 $\beta$ 型結晶359.85 gを得た。

【表1】



Ex	Syn	R <sup>3</sup>	Dat	Sal
4	4		NMR1: 13.41 (1H, s), 5.06 (1H, dd, J=9.3, 7.4Hz), 3.99 (3H, s); MP: 159-161	
5	5		NMR1: 8.58 (2H, d, J=4.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 3.95 (3H, s) MP: 184-187	
6	6	-C(Ph) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	NMR2: 8.03(1H,t, J=7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.94 (3H, s); MP: 209-212	
7	7		NMR2: 10.05 (1H, s), 6.44 (1H, q, J=9.2 Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s); MP: 131-133	
8	8		NMR2: 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s); MP: 172-174	HCl
9	9		NMR2: 8.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 3.91 (3H, s), 2.23-2.17 (2H,m); MP: 195-203	Fum 1.5 H <sub>2</sub> O
10	10		NMR2: 8.19 (1H, d, J=8.3Hz), 3.92 (3H, s), 2.43(3H,s); MP: 197-201	Fum
11	11		NMR2: 7.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.13 (2H, s), 3.91 (3H, s); MP: 170-172	Ox
12	12		NMR2: 8.04 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.89 (3H, s), 2.76 (2H, m); MP: 112-116	2 Fum H <sub>2</sub> O
13	13		NMR1: 3.99 (3H, s), 3.84 (2H, d, J=5.8Hz), 3.52 (2H,s); MP: 120-122	
14	14		NMR2: 8.79 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.64 (2H, s); MP: 191-192	H <sub>2</sub> O
15	15	-OBn	NMR1: 7.81 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 5.10 (2H, s), 3.94 (3H, s); MP: 111-112	
16	16	-OH	NMR2: 7.99(1H, t, J=7.8Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.91 (3H, s); MP: 170-173	
17	17		NMR1: 8.11 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 6.34 (1H, d, J=7.3Hz), 3.95 (3H, s) MP:176-179	

【0089】

【表2】

45	2		NMR1: 7.39 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.70 (1H, dd, J=16.1 Hz, 7.8 Hz), 3.90 (3H, s); MP: 120-122	
46	2		NMR1: 7.52 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.34 (3H, s); MP: 146-148	
47	2		NMR2: 8.18 (1H, d, J=7.8Hz), 3.93 (3H, s), 3.60-3.51(4H,m); MP: 163-166	Fum MeCN
48	2		NMR1: 7.61 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 3.99 (3H, s), 3.53 (2H, s); MP: 177-179	
49	2		F:407	
50	18		NMR2: 8.05 (1H, t, J=7.8Hz), 5.70 (1H, d, J=8.3Hz), 3.91 (3H, s); MP: 224-226	
51	2		F: 483	
52	18		NMR2: 12.93 (1H, s), 6.46(1H, d, J=8.8Hz), 3.88 (3H, s); MP: 208-209	
53	5		F:421	
54	18		NMR2: 8.03 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.07 (1H, dd, J=16.1, 6.9 Hz); MP: 181-182	
55	5		NMR2: 5.61 (1H,d,J=7.8Hz), 3.92 (3H, s), 2.36 (6H,s); MP: 185-187	1.5 Fum
56	5		NMR2: 8.16 (1H,d,J=7.8Hz), 3.83 (6H, s), 2.28 (3H,s); MP: 206-209	2 Fum
57	5		NMR2: 8.17 (1H,d,J=7.3Hz), 4.31-4.27 (2H,m) 3.84 (6H, s); MP: 141-142	Ox
58	5		NMR2: 6.46 (1H, d, J= 8.8 Hz), 3.89 (3H, s), 3.83 (3H, s); MP: 138-139	
59	5		NMR2: 7.12 (1H, d, J= 8.3 Hz), 6.63 (1H, d, J= 7.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s); MP: 125-126	
60	5		F: 532	

10

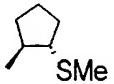
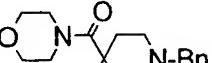
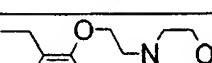
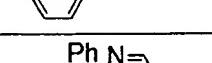
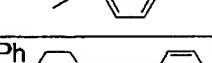
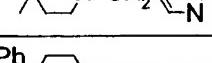
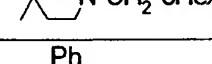
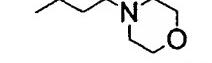
20

30

40

【0090】

【表3】

61	5		NMR1: 8.10 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.00 (3H, s), 3.06 (1H, m); MP: 112-113	
62	2		NMR1: 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.00 (3H, s), 3.51 (2H, s)	
63	18		NMR2: 12.52 (1H, s), 7.35-7.23 (5H, m), 3.93 (3H, s); MP: 237-240	
64	5		NMR1: 4.03 (3H, s), 3.70-3.68 (4H, m), 2.16-2.12 (2H, m); MP: 212-214	
65	5		NMR2: 7.85 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 4.28 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.91 (3H, s); MP: 170-173	Ox
66	5		NMR1: 7.92 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.36 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.13 (3H, s); MP: 167-169	
67	25		NMR1: 7.03 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.99 (3H, s), 3.54 (2H, s); MP: 189-190	
68	10		NMR1: 8.02 (1H, dd, J=6.8, 1.9 Hz), 4.00 (3H, s), 2.14 (2H, d, J=6.9 Hz); MP: 148-150	
69	1		NMR2: 8.02 (1H, m), 5.20 (1H, td, J=8.8, 5.4 Hz), 3.93 (3H, s); MP: 169-171	Ox
70	5		NMR1: 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.40 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.95 (3H, s); MP: 144-146	

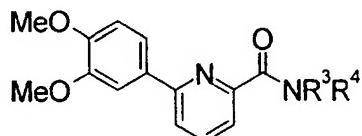
10

20

30

【0091】

【表4】



Ex	Syn	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dat	Sal
18	18		-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	F: 447 MP: 187-188	
19	19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		NMR1: 7.85 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=6.4 Hz); F: 385	

40

【0092】

【表5】

71	19		-iBu	NMR2: 3.83 (3H, s), 3.06-2.98 (3H, m) 0.72 (3H, d, J=6.8Hz); MP: 187-192	Ox
72	19			F: 468 MP: 164-166	Ox
73	19			F: 531 MP: 137-138	
74	2		-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	F: 461	
75	2			NMR2(120°C): 7.50 (1H, dd, J= 6.3, 1.0Hz), 5.40 (1H, m), 3.82 (3H, s); MP: 125-127	
76	19			F: 481; MP: 139-141	
77	19			F: 530; MP: 148-150	
78	21			F: 496; MP: 153-154	
79	19			EI: 513; MP: 133-134	
80	19			F: 578; MP: 161-164	
81	19 & 18			F: 552; MP: 117-120	
82	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		NMR1: 7.81 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.68-3.83 (2H, m); F: 431	
83	5			NMR2(120°C): 7.05 (1H, d, J= 8.0 Hz), 4.61 (1H, brs), 3.83 (6H, s); F: 531	
84	5			F: 529 MP: 149-153	Ox 1.5 H <sub>2</sub> O

10

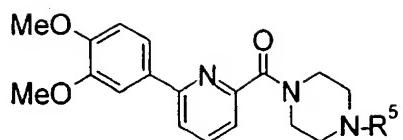
20

30

40

[ 0 0 9 3 ]

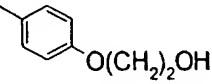
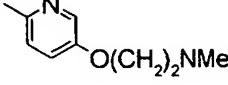
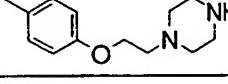
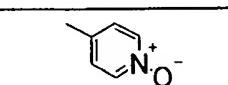
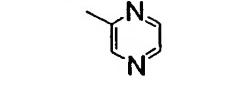
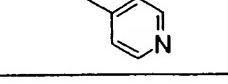
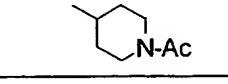
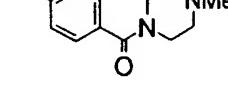
【表 6】



Ex	Syn	R <sup>5</sup>	Dat	Sal
2	2	4-OMe-Ph	NMR1: 7.84 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.96 (3H, s), 3.78 (2H, s); MP: 169-172	
3	3		NMR2: 3.85(3H,s), 3.82(3H,s), 3.13-3.16(4H,m), 2.79(6H,s); MP:136-137	2 Ox
20	20		NMR2: 8.32(1H, s), 7.90(1H, s), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s); MP:160-161	
21	21	4-NH <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 8.28-8.30 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s); F: 421	1.5 H <sub>2</sub> O
22	22	4-Ac-Ph	NMR2: 4.62 (2H, br s), 3.85 (3H, s), 2.98-3.03 (4H, m); MP: 164-165	
32	32		NMR1: 8.10 (1H, d, J=6.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.43 (1H, d, J=6.3 Hz); MP: 98-100	H <sub>2</sub> O
33	33	4-CONH <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 3.85 (3H, s), 7.03 (1H, br s), 7.68-7.79 (5H, m); MP: 237-240	
34	34		NMR2: 1.44-1.54 (2H, m), 3.85 (3H, s), 9.59 (1H, s); MP: 217-219	
35	35		NMR1: 6.97 (1H,d,J=8.3Hz), 6.69-6.71 (1H,m), 3.20-3.30 (4H,m); MP: 176-178	
36	36		NMR2: 3.69-3.73 (6H, m), 3.85 (3H, s), 6.85-6.91 (4H, m); MP: 129-130	
37	37	4-(NHSO <sub>2</sub> Me)-Ph	NMR2: 2.88 (3H, s), 3.82 (3H, s), 9.28 (1H, s); MP: 168-170	
38	38		NMR2: 3.82 (3H, s), 8.55 (1H, t, J=5.8 Hz), 12.50 (1H, br s); MP: 114-117	H <sub>2</sub> O
39	39		NMR1: 8.11 (1H,d,J=1.5Hz), 6.98 (1H,d,J=8.3Hz), 3.69-3.80 (4H,m); MP: 160-162	
40	40		NMR1: 8.63 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=6.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz); MP: 138-139	

【0094】

【表7】

41	41		NMR2: 3.65-3.72 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.80 (1H, t, J=5.4 Hz); MP: 111-113	
42	42		NMR1: 6.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.91 (6H, s); MP: 144-147	2 Ox
43	43		NMR2: 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.68-7.72 (2H, m); MP: 155-158	4 HCl 3 H <sub>2</sub> O
85	2	4-NMe <sub>2</sub> -Ph	NMR1: 7.78 (1H, dd, J= 8.3, 1.0 Hz), 3.96 (3H, s), 2.53 (3H, s); MP: 161-163	
86	5		NMR2: 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.05-3.08 (4H, m), 2.79 (6H, s); MP: 159-161	
87	5		NMR2: 8.36 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.09 (1H, d, J= 8.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s); MP: 122-124	
88	5		NMR2: 8.19 (2H, d, J= 5.9 Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.45-3.52 (4H, m); MP: 155-156	
89	5	2-Cl-4-OMe-Ph	NMR2: 7.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz); MP: 155-156	
90	5	4-CN-Ph	NMR2: 8.06 (1H, d, J=7.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.47-3.54 (4H, m); MP: 146-148	
91	5	4-CO <sub>2</sub> Et-Ph	NMR2: 3.86 (3H, s), 3.45-3.51 (4H, m), 1.29 (3H, t, J=7.3Hz); MP: 112-114	
92	10	-CH <sub>2</sub> -(2-OH-3-OMe-Ph)	NMR1: 7.54 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 3.78 (2H, s), 2.76-2.66 (4H, m); MP: 155-158	
93	10		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3Hz), 3.98 (3H, s), 2.09 (3H, s); MP: 120-122	
94	5&20		NMR2: 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.75 (3H, d, J= 4.4 Hz); F: 530	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
95	5&20		NMR2: 8.67 (1H, t, d= 5.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.80 (3H, s); F: 518	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
96	3	4-NHAc-Ph	NMR2: 1.99 (3H, s), 3.85 (3H, s), 9.71 (1H, s); MP: 201-203	
97	3	4-(NHCO-Ph)-Ph	NMR2: 3.82 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=9.3 Hz), 10.07 (1H, s); MP: 169-171	
98	37	4-(NHSO <sub>2</sub> -Ph)-Ph	NMR2: 3.82 (6H, s), 6.80-6.85 (2H, m), 9.85 (1H, s); MP: 187-189	

【0095】

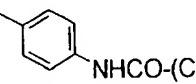
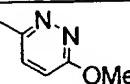
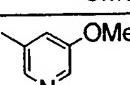
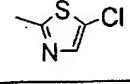
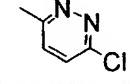
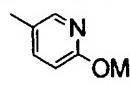
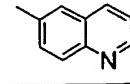
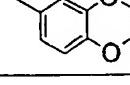
10

20

30

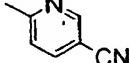
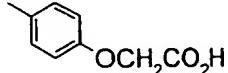
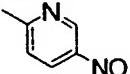
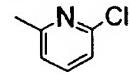
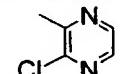
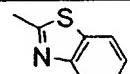
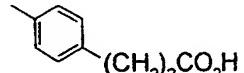
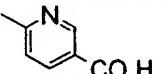
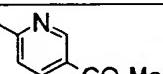
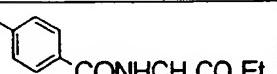
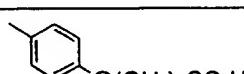
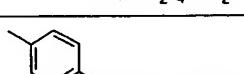
40

【表8】

99	5		NMR2: 1.19 (6H, t, J=7.4 Hz), 2.72-2.75 (2H, m), 10.02 (1H, s); MP: 131-134	Ox
100	18	4-CO <sub>2</sub> H-Ph	NMR2: 3.86 (3H, s), 6.99 (2H, d, J=9.3 Hz), 12.32 (1H, br s); MP: 209-211	
101	5	4-OH-Ph	NMR2: 3.84 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.88 (1H, s); MP: 177-179	
102	5	4-NO <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 3.86 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.06-8.10 (3H, m); MP: 142-144	
103	5		NMR1: 7.05 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.04 (3H, s); MP: 171-172	
104	5		NMR1: 7.58 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.40-3.28 (4H, m); MP: 158-159	
105	5		NMR1: 7.01 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.3Hz), 3.56-3.61 (4H,m); MP: 141-143	
106	5	3-Cl-4-OMe-Ph	NMR1: 6.98 (1H,d,J=8.8Hz), 3.86 (3H,s), 3.13-3.24 (4H,m); MP: 158-159	
107	5		NMR1: 7.57 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 3.86-3.74 (4H, m); MP: 161	
108	5	4-Ac-3-CF <sub>3</sub> -Ph	NMR2: 2.52 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.83 (1H, d, J=8.7 Hz); MP: 142-143	
109	5	3-F-4-OMe-Ph	NMR1: 6.97 (1H,d,J=8.3Hz), 3.85 (3H,s), 3.13-3.24 (4H,m); MP: 155-156	30
110	5		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.8Hz), 3.90 (3H, s), 3.24-3.11 (4H, m); MP: 179-181	
111	5		NMR1: 8.74 (1H, dd, J=4.4, 1.5 Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.50-3.38 (4H, m); MP: 144-145	
112	5		NMR2: 3.85 (3H, s), 4.03-4.21 (4H, m), 6.46-6.49 (2H, m); MP: 187-188	
113	5	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 3.85 (3H, s), 7.05-7.10 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=9.3 Hz); MP: 213-214	40
114	3	4-Ac-3-OH-Ph	NMR2: 2.49 (3H, s), 3.86 (3H, s), 12.76 (1H, s); MP: 135-137	

【0096】

【表9】

115	5		NMR1: 8.43 (1H, d, J=1.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.87-3.82 (4H, m); MP: 162-163	
116	18		NMR2: 3.84 (3H, s), 4.58 (2H, s), 12.90 (1H, br s); MP: 143-145	H <sub>2</sub> O
117	5		NMR1: 9.04 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.61 (1H, d, J=9.2 Hz); MP: 183-184	
118	3		NMR2: 2.56-2.59 (4H, m), 3.59 (3H, s), 9.78 (1H, s); MP: 140-142	
119	5		NMR1: 6.52 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.99 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.75-3.68 (4H, m); MP: 107-109	
120	5		NMR1: 8.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.55-3.64 (4H, m); MP: 140-142	
121	5		NMR1: 7.09-7.13 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.79-3.83 (4H, m); MP: 172-173	
122	27		NMR2: 1.71-1.76 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=4.9 Hz); MP: 161-165	1.5 Ox
123	35	2-Cl-4-Ac-Ph	NMR1: 7.04 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 2.56 (3H, s); MP: 164-165	
124	18		NMR2: 12.06 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=7.4 Hz), 2.73 (2H, t, J=7.6 Hz); MP: 169-171	
125	18		NMR2: 12.56 (1H, br), 8.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.3 Hz); MP: 220-222	
126	5		NMR1: 8.81 (1H, d, J=2.5 Hz), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s); MP: 157-159	
127	5		NMR2: 1.20 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 8.63-8.66 (1H, m); MP: 83-85	
128	18		NMR2: 1.59-1.73 (4H, m), 3.85 (3H, s), 12.02 (1H, s); MP: 79-81	H <sub>2</sub> O
129	18		NMR2: 2.32-2.39 (2H, m), 3.85 (3H, s), 12.11 (1H, br s); MP: 123-125	

10

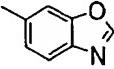
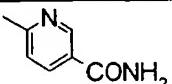
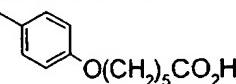
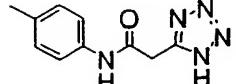
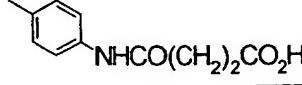
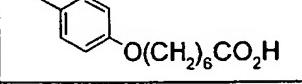
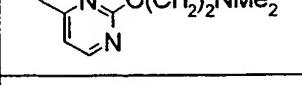
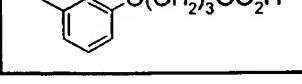
20

30

40

[ 0 0 9 7 ]

【表10】

130	35		NMR1: 7.98 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.28-3.41 (4H, m); MP: 151-153	
131	33		NMR2: 7.78 (1H, br), 7.16 (1H, br), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.87 (3H, s); MP: 243-244	
132	18		NMR2: 1.36-1.44 (2H, m), 3.85 (3H, s), 11.98 (1H, s); MP: 91-93	H <sub>2</sub> O
133	3	4-CH <sub>2</sub> OH-Ph	NMR2: 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.96 (1H, t, J=5.9 Hz); MP: 150-152	
134	5		NMR1: 8.41 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.98 (3H, s); MP: 119-120	
135	27	4-Ac-3-OMe-Ph	NMR2: 2.44 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.53 (1H, s); MP: 117-118	0.5 H <sub>2</sub> O
136	5		NMR2: 4.09 (2H, S), 10.23 (1H, s), 16.22 (1H, br); MP: 217-219	0.5 H <sub>2</sub> O
137	5		NMR1: 6.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.75-3.66 (4H, m); MP: 144-145	
138	5		NMR1: 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.31-3.18 (4H, m); MP: 193-194	
139	5		NMR1: 8.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.70-3.64 (4H, m); MP: 127-128	
140	18		NMR2: 3.85 (3H, s), 9.75 (1H, s), 12.09 (1H, br); MP: 167-170	
141	18		NMR2: 1.28-1.43 (4H, m), 3.85 (3H, s), 11.97 (1H, br s); MP: 102-109	H <sub>2</sub> O
142	5		NMR2: 4.53 (1H, t, J=4.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.31-3.18 (4H, m), 2.81 (6H, s); MP: 180-181	1.5 Ox
143	5	2-OMe-Ph	NMR2: 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87-7.02 (4H, m); MP: 162-163	
144	5	3-OMe-Ph	NMR2: 3.72 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.48-6.50 (1H, m); MP: 180-181	
145	18		NMR2: 1.91 (2H, quintet, J=6.8 Hz), 3.85 (3H, s), 12.12 (1H, br s); MP: 109-112	

【0098】

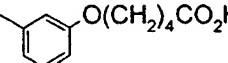
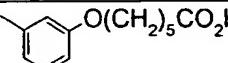
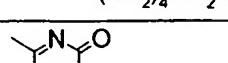
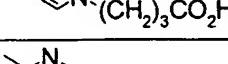
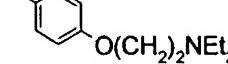
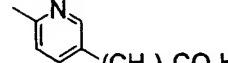
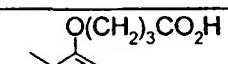
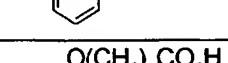
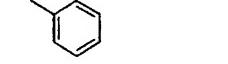
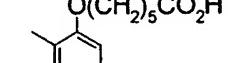
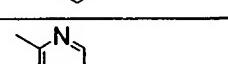
10

20

30

40

【表 1 1】

146	18		NMR2: 1.60-1.75 (4H, m), 3.85 (3H, s), 12.03 (1H, br); MP: 119-120	H <sub>2</sub> O
147	18		NMR2: 1.37-1.45 (2H, m), 3.85 (3H, s), 11.98 (1H, s); MP: 97-99	
148	18		NMR2: 11.97 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=7.4Hz), 2.22 (2H, t, J=6.9Hz); MP: 159-161	
149	18		NMR2: 6.13 (1H, d, J=7.3 Hz), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.21 (1H, t, J=7.6 Hz); MP: 182-185	
150	18		NMR1: 7.93 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.97 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.57 (1H, t, J=7.1 Hz); MP: 122-124	
151	27		NMR2: 1.22 (6H, t, J=7.3 Hz), 3.45-3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s); MP: 97-99	Ox H <sub>2</sub> O
152	18		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 6.63 (1H, d, J=8.8Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3Hz); MP: 190-191	
153	18		NMR2: 1.97 (2H, quintet, J=6.8 Hz), 3.82 (3H, s), 12.11 (1H, s); MP: 133-134	
154	18		NMR2: 1.66-1.80 (4H, m), 3.82 (3H, s), 12.01 (1H, s); MP: 176-178	
155	18		NMR2: 1.42-1.50 (2H, m), 3.82 (3H, s), 12.11 (1H, br); MP: 129-130	
156	18		NMR1: 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 6.62 (1H, d, J=8.8Hz), 2.36 (2H, t, J=6.8Hz); MP: 158-160	
157	33	4-(CONHMe)-Ph	NMR2: 2.75 (3H, d, J=3.5 Hz), 3.85 (3H, s), 8.13-8.18 (1H, m); MP: 140-141	
158	18		NMR1: 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.65 (1H, t, J=7.1 Hz); MP: 189-191	
159	36		NMR2: 1.45-1.52 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.83-6.88 (4H, m); MP: 135-137	0.5 H <sub>2</sub> O

10

20

30

40

【0099】

【表 1 2】

160	5	4-NEt <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 1.30 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.23 (4H, q, J=7.0 Hz), 3.82 (3H, s); MP: 84-87	
161	33	4-(CONMe <sub>2</sub> )-Ph	NMR2: 2.95 (6H, s), 3.82 (3H, s), 7.32 (2H, d, J=8.3 Hz); MP: 81-83	H <sub>2</sub> O
162	27		NMR2: 2.80 (6H, br s), 3.85 (3H, s), 6.85-6.95 (4H, m); F: 505	Ox H <sub>2</sub> O
163	27		NMR2: 2.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=5.3 Hz); MP: 183 (dec)	Ox H <sub>2</sub> O
164	27		NMR2: 1.33-1.42 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=3.9 Hz); MP: 143-144	
165	5		NMR2: 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.78 (6H, s); MP: 114-115	Ox H <sub>2</sub> O
166	42		NMR1: 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.59-3.54 (4H, m), 1.07 (6H, t, J=7.2 Hz); F: 520	HCl 2 H <sub>2</sub> O
167	42		NMR2: 7.28 (1H, d, J=1.9 Hz), 3.87 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.80 (6H, s); MP: 195-198	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O
168	42		NMR2: 6.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.71 (2H, s), 1.31 (3H, t, J=7.3 Hz); MP: 140-142	
169	18		NMR2: 4.74 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.35-3.25 (4H, m); MP: 198-200	
170	18		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=7.4 Hz); MP: 153-154	
171	42		NMR2: 7.35 (1H, dd, J=9.0, 3.4 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.78-2.76 (4H, m); MP: 163-165	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O
172	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.94 (4H, s); MP: 137-139	
173	27		NMR2: 1.12-1.23 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.90-6.97 (4H, m); MP: 202-205	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O

【0 1 0 0】

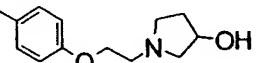
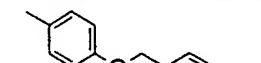
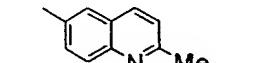
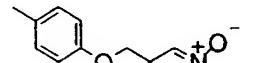
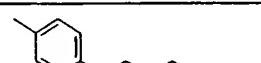
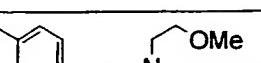
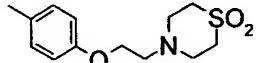
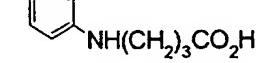
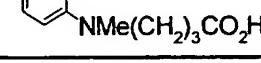
10

20

30

40

【表 1 8】

174	27		NMR2: 2.15 (1H, br), 3.82 (3H, s), 4.23 (2H, t, J=5.3 Hz); F: 533	2 Ox
175	27		NMR2: 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.00-4.02 (2H, m); MP: 104-108	
176	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.93 (4H, s); MP: 140-142	
177	42		NMR2: 7.37 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 4.28 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s); MP: 167-173	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O
178	18		NMR2: 8.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.91 (3H, s); MP: 135-140	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
179	27		NMR2: 5.06 (2H, s), 6.94 (4H, s), 8.28 (1H, br s); MP: 147-148	
180	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.05 (2H, s), 8.19-8.23 (2H, m); MP: 182-183	
181	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 6.88-6.95 (4H, m); MP: 109-111	1.5 Ox
182	27		NMR2: 2.15-2.23 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.96-7.02 (2H, m); MP: 213-217	2 HCl 1.5 H <sub>2</sub> O
183	27		NMR2: 3.28 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=5.4 Hz); F: 579	2 Ox
184	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz); MP: 106-109	2 Ox 2 H <sub>2</sub> O
185	18		NMR2: 1.93 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.85 (3H, s), 5.51 (1H, br); MP: 165-170	3 HCl
186	18		NMR2: 2.79 (3H, br s), 3.85 (3H, s), 12.06 (1H, s); MP: 138-139	H <sub>2</sub> O

10

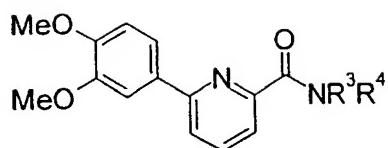
20

30

40

[ 0 1 0 1 ]

【表 14】



Ex	Syn	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Dat	Sal
1	1		NMR2: 7.63-7.73 (2H, m), 4.52 (1H, m), 2.77-3.33 (4H, m); MP: 180-181	0.5 Fum 10
44	44		NMR2: 8.09-7.93 (2H, m), 7.76-7.64 (2H, m), 1.02 (3H, d, J=6.3 Hz); MP: 205-210	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
187	5		NMR2: 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 3.0 Hz), 6.98-6.94 (2H, m), 4.08-4.01 (1H, m); MP: 147-148	
188	1		NMR2: 7.93 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.86 (3H, s), 2.09 (1H, m) MP: 173-176 (dec.)	Fum 20
189	3		NMR2: 1.10-1.13 (3H, m), 1.31-1.37 (3H, m), 2.44 (3H, s); MP: 134-135	
190	18		NMR2: 0.96-0.99 (3H, m), 3.82-3.84 (6H, m), 7.05-7.11 (2H, m); MP: 160-162	
191	18		NMR2: 0.95-0.98 (3H, m), 1.93-1.96 (2H, m), 3.81-3.84 (6H, m); MP: 124-127	3 H <sub>2</sub> O 30
192	5		NMR2: 8.50 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.33-1.14 (6H, m); MP: 93-99	
193	36		NMR1: 7.87-7.66 (3H, m), 3.06-3.03 (4H, m), 1.12-1.04 (3H, m); MP: 167-172	
194	21		NMR2: 3.81 (3H, s), 5.24 (2H, s), 8.58-8.60 (2H, m); MP: 171-174	

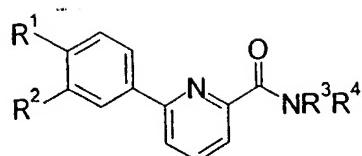
【0102】

【表 15】

195	2		NMR1: 7.86 (1H, t, J=7.8 Hz), 4.71-4.65 (1H,m), 3.91(3H,s); MP: 220-223	
196	2		NMR1: 6.89 (1H, d, J=8.4Hz), 3.96 (3H, s), 3.63(1H,s); MP: 162-164	
197	2		NMR1: 7.73 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.29 (2H, m), F: 432	10
198	5		NMR1: 7.74 (1H, dd, J=8.3, 1.0 Hz), 4.68 (1H,m), 3.94 (3H,s); MP: 144-146	
199	5		NMR1: 7.78(1H, dd, J= 7.8, 0.9 Hz), 3.95 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=6.8Hz); F: 480	
200	5		NMR1: 7.71 (1H, m), 3.94 (3H, s), 2.86 (1H, m); F: 432	20
201	5		NMR2: 3.01-3.12 (2H, m), 4.85-4.89 (2H, m), 8.39-8.42 (1H, m); MP: 77-79	

【0103】

【表 16】



Ex	Syn		NR³R⁴	Dat	Sal
23	23			NMR1: 7.77(1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 5.76(1H, q, J=8.3 Hz), 4.29(4H, s); MP: 115-117	
24	24			NMR2: 8.00 (1H, dd, J= 7.8, 1.0Hz), 5.59(1H, q, J=8.3Hz), 2.42 (6H, s); MP: 155-157	Fum
25	25			NMR1: 7.80 (1H, dd, J= 7.8, 1.0Hz), 5.71(1H, q, J=7.8Hz), 5.20 (2H, s); MP: 129-131	
26	26			NMR2: 12.95 (0.4H, brs), 5.60 (1H, q, J= 8.5 Hz), 3.83 (3H, s); MP: 184-185	
27	27			NMR2: 5.59 (1H, q, J= 8.3 Hz), 3.81 (3H, s), 2.20 (6H, s); MP: 121-122	
28	28			NMR2: 7.13 (1H, d, J= 8.8 Hz), 5.60 (1H, q, J= 8.3 Hz), 3.88 (3H, s), 2.11 (3H, s); MP: 175-176	
29	29			NMR1: 7.91 (1H, t, J=7.8 Hz), 5.73 (1H, q, J=8.3 Hz), 2.01 (2H, q, J=8.3 Hz); F: 371	
30	30			NMR2: 5.56 (1H, q, J= 8.0 Hz), 3.82 (3H, s), 2.76 (3H, s); F: 374	Ox H <sub>2</sub> O
31	31			NMR2: 5.61 (1H, q, J= 8.3 Hz), 4.01 (3H, s), 3.33 (6H, s); F: 388	HCl 2 H <sub>2</sub> O
202	23			NMR2: 9.02 (1H, d, J= 8.8 Hz), 5.64 (1H, q, J= 8.8 Hz), 3.81 (3H, s); F: 345	HCl
203	23			NMR2: 9.05 (1H, d, J= 8.8 Hz), 5.63 (1H, dt, J= 8.3, 8.8 Hz), 3.83 (3H, s); F: 345	

【0104】

10

20

30

40

【表 17】

204	23			NMR2: 9.11(1H, d, J=9.2Hz), 6.08 (2H, s), 5.65 (1H, dt, J=8.8, 9.2Hz); MP: 145-148	
205	5			F: 451	
206	5			F: 451	
207	5			NMR1: 7.91 (1H, t, J=7.8 Hz), 5.76 (1H, q, J=8.3 Hz), 2.32 (3H, s); F: 343	
208	5			FN: 388	
209	5			F: 500 MP: 154-157	Ox H <sub>2</sub> O
210	5			NMR1: 7.76 (1H, dd, J= 8.3, 1.0Hz), 2.53 (3H, s), 0.32-0.38 (2H, m); MP: 142-144	
211	5			NMR1: 8.08 (1H, d, J= 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 2.53 (3H, s); MP: 168-170	
212	5			NMR1: 7.07 (1H, d, J= 8.8 Hz), 6.62 (1H, t, J=74.8Hz), 2.54 (3H, s); MP: 160-162	
213	5			F: 529 MP: 168-170	
214	29			F: 361	
215	29			NMR1: 6.91 (1H, d, J= 8.2 Hz), 5.71(1H,s), 3.93 (3H, s)	
216	29			F: 360	
217	25			NMR2: 8.64(1H, d, J=1.5Hz), 3.93 (3H, s), 2.04-1.94(1H,m) MP: 137-138	

【図面の簡単な説明】

【0105】

【図1】4-(4-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル)ペラジン-1-イル)フェニル)モルホリンのα型結晶の粉末X線回折図。

【図2】4-(4-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル)ペラジン-1-イル)モルホリンのα型結晶の粉末X線回折図。

10

20

30

40

ル)フェニル)モルホリンの $\alpha$ 型結晶の熱分析図。

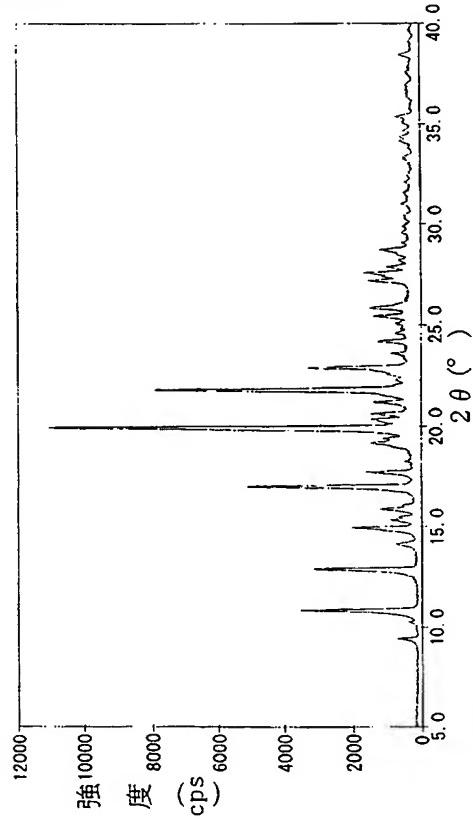
【図3】4(4{4[6(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ピペラジン1イ

ル)フェニル)モルホリンの $\beta$ 型結晶の粉末X線回折図。

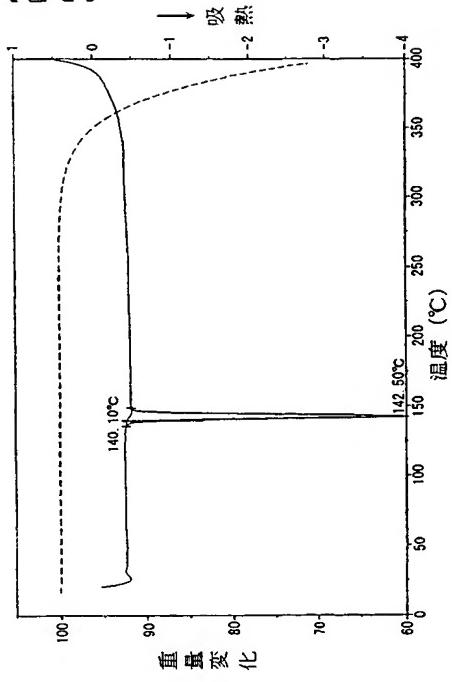
【図4】4(4{4[6(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン2カルボニル]ピペラジン1イ

ル)フェニル)モルホリンの $\beta$ 型結晶の熱分析図。

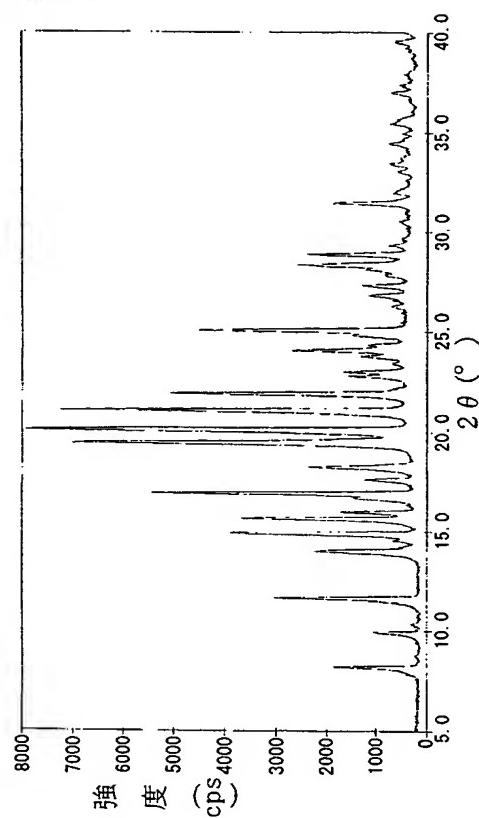
【図1】



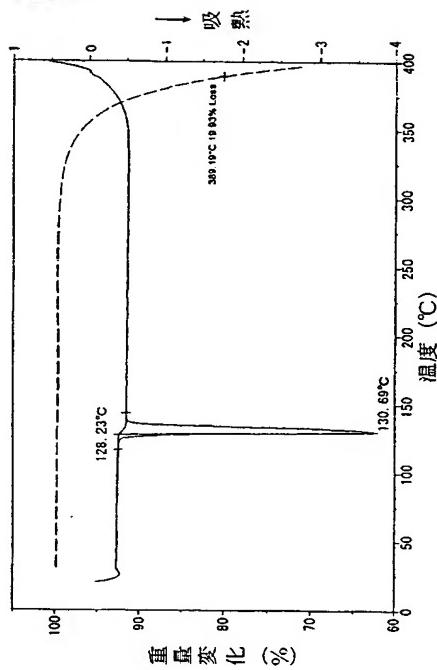
【図2】



【図3】



【図4】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード（参考）
A 61 K 31/4528	A 61 K 31/4523	
A 61 K 31/4545	A 61 K 31/4545	
A 61 K 31/4725	A 61 K 31/4725	
A 61 K 31/496	A 61 K 31/496	
A 61 K 31/497	A 61 K 31/497	
A 61 K 31/501	A 61 K 31/501	
A 61 K 31/5377	A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/55	A 61 K 31/55	
A 61 P 11/00	A 61 P 11/00	
A 61 P 11/06	A 61 P 11/06	
A 61 P 43/00	A 61 P 43/00	1 1 1
// C 07 D 213/89	C 07 D 213/89	
C 07 D 401/12	C 07 D 401/12	
C 07 D 401/14	C 07 D 401/14	
C 07 D 405/04	C 07 D 405/04	
C 07 D 405/12	C 07 D 405/12	
C 07 D 409/12	C 07 D 409/12	
C 07 D 413/12	C 07 D 413/12	
C 07 D 417/12	C 07 D 417/12	
C 07 D 471/04	C 07 D 471/04	1 1 2 X
C 07 M 7:00	C 07 M 7:00	

(72)発明者 貝沢 弘行

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 宅和 知文

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 塚本 一成

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 濑尾 竜志

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 八尋 清

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 小林 幹

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 竹内 誠

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 吉田 信也

茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 中村 はるか

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C055 AA01 AA17 BA01 BA03 BA16 BA58 BB08 BB10 CA01 DA01

DA28 DB08

4C063 AA01 BB01 BB09 CC12 CC14 CC29 CC34 CC41 CC62 CC76

CC82 CC92 DD10 DD12 EE01

4C065 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL01 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC28 BC31 BC37 BC42 BC48 BC50

BC60 BC84 GA02 GA07 GA08 GA10 GA15 GA16 MA01 MA04

(58)

JP 2004 203871 A 2004.7.22

MA13 MA17 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55  
MA59 MA63 MA66 NA14 NA15 ZA59 ZC20